

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK, BURUN VE BOĞAZ
HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**MESNA'NIN (2-MERCAPTOETHANE SODIUM SULFONATE)
MİRİNGOSKLEROZ ÜZERİNE ETKİSİ: DENEYSEL HAYVAN
ÇALIŞMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet Salih YAĞMAHAN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. İrfan KAYGUSUZ

ELAZIĞ - 2020

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Ahmet KAZEZ

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.



Prof. Dr. Şinasi YALÇIN

KBB Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. İrfan KAYGUSUZ

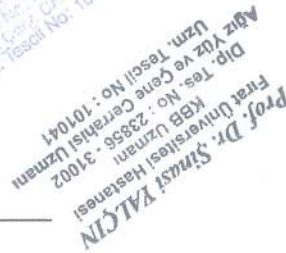

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri






Prof. Dr. İsmail TOPÇU
Diyarbakır Üniversitesi Tıp Fak.
KBB A.B.D. Öğretim Üyesi
Dip. No: 8/361


Prof. Dr. Şinasi YALÇIN
Fırat Üniversitesi Hastanesi
KBB Uzmanı
Dip. Tes. No : 23856 - 31002
Ağız Yüz ve Gen Cerrahisi Uzmanı
Uzm. Tescil No : 101041

Kızım Sara Eslem ve oğlum Emir'e...



TEŞEKKÜR

Kulak Burun Boğaz alanındaki uzmanlık bilgi ve becerimi kazanmam sırasında ve tez çalışmalarımda her türlü desteği ve yardımı benden esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. İrfan KAYGUSUZ'a minnet ve şükranlarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki, akademik ve sosyal tecrübelerini devamlı bizlerle paylaşan, yardımlarını esirgemeyen hocalarım Prof. Dr. Şinasi YALÇIN, Prof. Dr. Turgut KARLIDAĞ, Prof. Dr. Erol Keleş, Doç. Dr. Abdulvahap AKYİĞİT ve Dr. Öğr. Üyesi Orkun EROĞLU'na teşekkürü borç bilirim.

Ayrıca tez çalışmamın histopatolojik değerlendirmesini yapan Patoloji Anabilim Dalı öğretim görevlisi Doç. Dr. Gökhan ARTAŞ'a teşekkür ederim.

Asistanlığım süresince birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, kliniğimizin hemşire, sekreter, personel ve odyometrist arkadaşlarıma ayrı ayrı teşekkür etmek isterim.

Tez çalışmama maddi destek veren Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi'ne teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tezimin hazırlanmasında yoğun çalışma tempoma rağmen destek ve yardımlarını esirgemeyen, beni biran olsun yalnız bırakmayan sevgili eşim Perihan'a, kızım Sara Eslem'e, oğlum Emir'e ve tüm aileme şükranlarımı sunarım.

ÖZET

Miringoskleroz timpanik membranın lamina propria tabakasında kollajen yapının hiyalin dejenerasyonu ve kalsifikasyonu sonucu oluşur. Timpanik membran hasarında, miringotomi ve ventilasyon tüpü uygulamaları sonrasında görülebilir. Miringoskleroz gelişimini önlemek amacıyla antioksidan, antienflamatuar ve antifibrotik ajanlar denenmiştir. Bizim çalışmamızda da antioksidan ve antienflamatuar etkileri olan MESNA (2-mercaptoethane sodium sulfonate) bu amaçla kullanılmıştır.

Çalışmamızda MESNA'nın timpanik membranda meydana gelen miringoskleroz üzerine etkilerinin araştırılması amaçlandı. Bu amaçla 21 adet yetişkin guinea pig çalışmaya alındı. Deneklerin kulak zarlarına standart miringotomi yapıldı ve her grupta yedi guinea pig olacak şekilde rastgele üç gruba ayrıldı. Birinci gruba (Kontrol grubu) tedavi verilmezken ikinci gruba (Salin grubu) miringotomi sonrası topikal serum fizyolojik, üçüncü gruba (MESNA grubu) ise topikal MESNA uygulandı.

Denekler on dört günlük iyileşme süresinden sonra dekapite edilerek timpanik membranları histopatolojik inceleme yapılmak üzere disseke edildi. Histopatolojik olarak timpanik membran kalınlığı, inflamasyon ve skleroz; otomikroskopik olarak ta miringoskleroz skorlaması yapıldı.

Çalışmamızda MESNA grubunda diğer gruplara göre otomikroskopik miringoskleroz ve histopatolojik skleroz da azalma saptandı ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Histopatolojik olarak lamina propriada inflamasyonun MESNA grubunda salin ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gösterdiği saptandı.

Bu sonuçlarla MESNA'nın miringoskleroza önleyici etkisinin olmadığını, ancak inflamasyonu baskıladığını söyleyebiliriz.

Anahtar Kelimeler: MESNA, miringoskleroz, miringotomi, antienflamatuar

ABSTRACT

Myringosclerosis occurs as a result of hyaline degeneration and calcification of the collagen structure in the lamina propria layer of the tympanic membrane. It can be seen in tympanic membrane damage after myringotomy and ventilation tube applications. Antioxidant, anti-inflammatory and antifibrotic agents have been tried to prevent the development of myringosclerosis. In our study, MESNA (2-mercaptoethane sodium sulfonate) with antioxidant and anti-inflammatory effects was used for this purpose.

In our study, it was aimed to investigate the effects of MESNA on myringosclerosis in the tympanic membrane. For this purpose, 21 adult guinea pigs were included in the study. Standard myringotomy was performed on the eardrums of the subjects and randomly divided into three groups, with seven guinea pigs in each group. While the first group (Control group) was not treated, the second group (Saline group) was applied topical serum physiological after myringotomy, and the third group (MESNA group) was applied topical MESNA.

The subjects were decapitated after the recovery period of fourteen days and their tympanic membranes were dissected for histopathological examination. Histopathologically, tympanic membrane thickness, inflammation and sclerosis; myringosclerosis scoring was done automatically.

In our study, there was a decrease in automicoscopic myringosclerosis and histopathological sclerosis in the MESNA group compared to other groups, but this difference was not statistically significant. Histopathologically, inflammation in lamina propria showed a statistically significant decrease in the MESNA group compared to the saline and control group.

With these results, we can say that MESNA does not prevent myringosclerosis but only suppress inflammation.

Key Words: MESNA, myringosclerosis, myringotomy, antiinflammatory

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
ONAY SAYFASI.....	ii
İTHAF	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
TABLO LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ.....	x
KISALTMALAR LİSTESİ.....	xi
1. GİRİŞ	1
1.1 Genel Bilgiler	2
1.1.1 Kulağın Anatomisi	2
1.1.1.1 Dış Kulak (Auris externa)	2
1.1.1.2 Orta Kulak (Auris media)	2
1.1.1.3 İç Kulak (Auris interna)	3
1.1.2 Timpanik Membran	4
1.1.2.1 Anatomik Yapı	4
1.1.2.2 Histolojik Yapı	6
1.1.2.3 Timpanik Membran Yara İyileşmesi ve Miringoskleroz Oluşum Mekanizması	6
1.1.3 Orta Kulak Ventilasyon Bozuklukları	8
1.1.4 Miringotomi	8
1.1.5 Ventilasyon Tüpleri ve Endikasyonları	9
1.1.5.1 Efüzyonlu Otitis Media	9

1.1.5.2 Rekürren Otitis Media.....	11
1.1.5.3 Komplikasyon Yapmış Akut Otitis Media.....	12
1.1.5.4 Meniere Hastalığında Lokal Gentamisin ve Kortikosteroid Tedavisi	12
1.1.5.5 Tinnitusta Lokal Steroid Tedavisi Amaçlı	12
1.1.5.6 Patent Östaki Tüpü	12
1.1.5.7 Adheziv Otit veya Retraksiyon Poşları	12
1.1.5.8 Kolesterol Granülomu	13
1.1.6 Ventilasyon Tüpü Takılması.....	13
1.1.7 MESNA (2-mercaptoethane sodium sulfonate).....	13
2. GEREÇ VE YÖNTEM.....	15
2.1 Miringotomi.....	15
2.2 Çalışma Grupları	16
2.3 Miringosklerozun Değerlendirilmesi.....	16
2.4 Histopatolojik ve İmmünohistokimyasal İnceleme	17
2.5 İstatistiksel Analiz	18
3. BULGULAR.....	19
4. TARTIŞMA	27
5. KAYNAKLAR	32
6. ÖZGEÇMİŞ.....	41

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Gruplarda otomikroskopik miringosklerozun dağılımı.....	19
Tablo 2. Gruplarda lamina propriadaki inflamasyon düzeyinin dağılımı	21
Tablo 3. Gruplarda histopatolojik sklerozun dağılımı.....	24



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Normal timpanik membran.....	5
Şekil 2. İnsan ve guinea pig TM'sinin şematik gösterimi	6
Şekil 3. Otomikroskopik olarak yapılan miringotomi (sağ timpanik membran)..	16
Şekil 4. Miringosklerozun otomikroskopik skalasını gösteren şematik çizimler.	17
Şekil 5. Guinea pig TM'sinde skleroz görünümü.....	19
Şekil 6. Otomikroskopik MS'nin gruplara göre dağılımı	20
Şekil 7. Timpanik membranın histopatolojik ortalama kalınlığının gruplara göre dağılımı	21
Şekil 8. Timpanik membranda histopatolojik inflamasyonun gruplara göre dağılımı	22
Şekil 9. Kontrol grubu kulak zarı epiteli içerisinde ve lamina propriyada belirgin PNL'den baskın iltihabi hücre infiltrasyonu (HEX50).....	22
Şekil 10. Salin grubu kulak zarı epiteli içerisinde ve lamina propriyada orta düzeyde/ belirgin PNL'den baskın iltihabi hücre infiltrasyonu (HEX100).....	23
Şekil 11. MESNA grubu kulak zarı epiteli içerisinde ve lamina propriyada seyrek PNL infiltrasyonu (HEX100)	23
Şekil 12. Timpanik membranda histopatolojik sklerozun gruplara göre dağılımı	24
Şekil 13. Kontrol grubunda lamina propriyada skleroza ait görünüm (MTX50) .	25
Şekil 14. Salin grubunda lamina propriyada skleroza ait görünüm (MTX50)	25
Şekil 15. MESNA grubunda lamina propriyada skleroza ait görünüm (MTX50)	26

KISALTMALAR LİSTESİ

AOM	: Akut otitis media
CAPE	: Cafeic asit fenetil esterin
DKY	: Dış kulak yolu
EOM	: Effüzyonlu otitis media
GBE	: Ginkgo biloba ekstresi
HE	: Hematoksilen-Eozin
H₂O₂	: Hidrojen peroksit
İL-1	: İnterlökin 1
İV	: İntravenöz
MESNA	: 2-mercaptoethane sodium sulfonate
MS	: Miringoskleroz
MT	: Mason-Trikrom
NO	: Nitrik oksit
O₂⁻	: Süperoksit anyonu
O₂	: Oksijen
OH	: Hidroksil
PF	: Pars flaksida
PNL	: Polimorf nüveli lökosit
PT	: Pars tensa
ROM	: Rekürren otitis media
SF	: Serum fizyolojik
SOD	: Superoksit dismutaz
SOR	: Serbest oksijen radikali

TM	: Timpanik membran
TNF	: Tümör nekrozis faktör
TGF-�	: Transforming growth faktör beta
�S�YE	: Üst solunum yolu enfeksiyonu
VT	: Ventilasyon tüpü



1. GİRİŞ

Miringoskleroz (MS), timpanik membranın (TM) lamina propriasında kollajenin hiyalin dejenerasyonu ve kalsifikasyonu sonucu oluşur (1). Genellikle efüzyonlu otitis media (EOM) tedavisinde uygulanan miringotomi ve ventilasyon tüpü (VT) uygulamaları sonrası oluşur. Bununla birlikte travmatik ya da otitis mediaya bağlı TM perforasyonları ve çeşitli kimyasal ajanlara maruziyet sonrası da oluşabilir. MS genellikle asemptomatiktir ancak büyük boyutlara ulaşan sklerotik plaklar işitme kayıplarına neden olabilir (2, 3).

Miringosklerozun etyolojisi kesin olarak bilinmemektedir. Son zamanlarda MS etyolojisinde üzerinde en çok durulan etken oluşan enflamatuvar reaksiyonun meydana getirdiği kollajen doku hasarıdır (3, 4). TM'de enflamatuvar reaksiyonun oluşma sebebi ise orta kulaktaki artmış oksijen (O_2) konsantrasyonu sonucu oluşan serbest oksijen radikalleridir (SOR). Sağlıklı insan ve hayvanlarda orta kulak O_2 konsantrasyonu %5-10 arasındadır. Tedavi amacıyla yapılan miringotomi, TM perforasyonları ya da VT uygulamaları sonrasında kulakta O_2 konsantrasyonu artmaktadır. Böylece oluşan SOR'lar TM'de enflamatuvar reaksiyona yol açarak MS oluşumuna neden olmaktadır (3-5).

Miringosklerozu engellemek için hedef, enflamatuvar sürece bağlı olarak SOR oluşumunu azaltmaktır. Bu amaçla N-asetil sistein, L-karnitin, askorbik asit, E vitamini, ginkgo biloba, N-nitro L-arjinin metil ester, deksametazon gibi çeşitli antioksidan ve antienflamatuvar ajanlar kullanılmıştır (2, 6, 7).

MESNA (2-mercaptoethane sodium sulfonate) bazı hastalıkların tedavisinde kullanılan ajanların oluşturduğu toksik etkilere bağlı olarak oluşan mukozal hasarı önlemek için kullanılır. Yapılan çalışmalarda MESNA'nın sülfhidril grupları sayesinde oksidatif stresi azalttığı, reaktif oksijen radikallerini ve iskemi-reperfüzyon hasarını önlediği gösterilmiştir (8, 9).

Bu çalışmanın amacı MESNA'nın miringotomiden sonra oluşan MS üzerine histopatolojik etkilerini araştırarak MESNA'nın MS gelişimini engelleyip engelleyemeyeceğini göstermektir.

1.1 Genel Bilgiler

1.1.1 Kulağın Anatomisi

İşitme ve denge organı olan kulak, temporal kemik içine yerleşik, görevleri ve yapıları bakımından üç farklı kısımdan oluşur: a- Dış kulak, b- Orta kulak, c- İç kulak (10).

1.1.1.1 Dış Kulak (Auris externa)

Dış kulak, kulak kepçesi (Auricula) ve dış kulak yolu (Meatus acusticus externus) olmak üzere iki kısımdan meydana gelir (10).

Kulak kepçesi, elastik bir kıkırdaktan ve üzerini örten deri ve perikondriumdan oluşur.

Dış kulak yolu (DKY), konkadan kulak zarına kadar olan kısımdan oluşur. "oblik" yerleşim gösteren ve hafif "S" şeklinde olan DKY'nin arka-üst duvar uzunluğu yaklaşık 25 mm iken ön-alt duvarı 31 mm'dir. DKY'nin 1/3 dış kısmını fibroelastik bir yapı (kıkırdak) oluştururken 2/3 iç kısmı kemik yapıdadır. DKY kıkırdak kısmını örten deride kıl kökü, ter, yağ ve serumen bezleri gibi yapılar bulundururken kemik kısmı örten deri ise oldukça incedir ve periostun üzerini örter. İç kısımda kıl, yağ ve serumen bezleri bulunmaz (11).

1.1.1.2 Orta Kulak (Auris media)

Orta kulak, TM ile kemik labirent arasında müköz membran ile kaplı olan alandır. Vertikal ve ön arka çapı yaklaşık olarak 15 mm'dir. Orta kulakta dış kulaktan labirente ses dalgalarının iletiminden sorumlu malleus, inkus ve stapes denilen üç kemikçik yer alır. Bu kemikçikler kulak zarı ile oval pencere arasında bir köprü oluşturur ve sesin iletiminde görevlidirler. Kemikçikleri orta kulak duvarlarına bağlayan dört ligament (arka, ön, üst ve dış malleolar ligament) ve iki kas (m. tensor timpani, m. stapedius) mevcuttur. Tensor timpani kası, malleusun manibriumuna; stapes kası ise stapesin boynuna yapışır. Bu kasların görevi

yüksek seslere karşı kemikçik sisteminin hareketini kısıtlayarak iç kulak yapılarının korunmasında rol oynamaktır (12, 13).

Tegmen timpani orta kulağın tavanını oluşturur ve orta kulak boşluğunu orta fossadan ayırır. Tabanda ise hipotimpanik resesin sınırını oluşturur. Alt ön kısımda arteria karotis interna ile alt arka kısımda ise juguler bulbusla yakın komşuluk içindedir. Orta kulak boşluğunun arka duvarı aditus ad antrum yoluyla mastoid antrum ve mastoid havalı hücreler ile devamlılık göstermektedir. Önde östaki tüpü yoluyla nazofarenks ile bağlantı sağlanır. Orta kulak boşluğunun lateral duvarı kulak zarı ile epitimpanik resesin yan duvarı tarafından oluşturulmuştur. Medial duvarı ise kokleanın bazal turunun yan duvarının yaptığı kabarıklık nedeni ile bombelik oluşturan promontoryumdur. Orta kulak boşluğunun medial duvarındaki diğer önemli yapılar stapes tabanının oturduğu oval pencere ve yuvarlak penceredir (13, 14).

Orta kulağın işlevi TM'ye gelen ses dalgalarını koklear sıvıları titreştirebilecek forma dönüştürmektir. Kokleaya direkt olarak gelen ses dalgaları kokleadaki sıvıları titreştirme özelliğine sahip değildir. Orta kulak, hava ile kokleanın içindeki sıvı arasında bulunan akustik impedans farkını indirgemektedir. Bu mekanizmada başlıca kulak zarı ile stapes tabanı arasındaki oran farkı ve orta kulak kemikçiklerinin kaldırıcı fonksiyonu rol oynamaktadır (13).

1.1.1.3 İç Kulak (Auris interna)

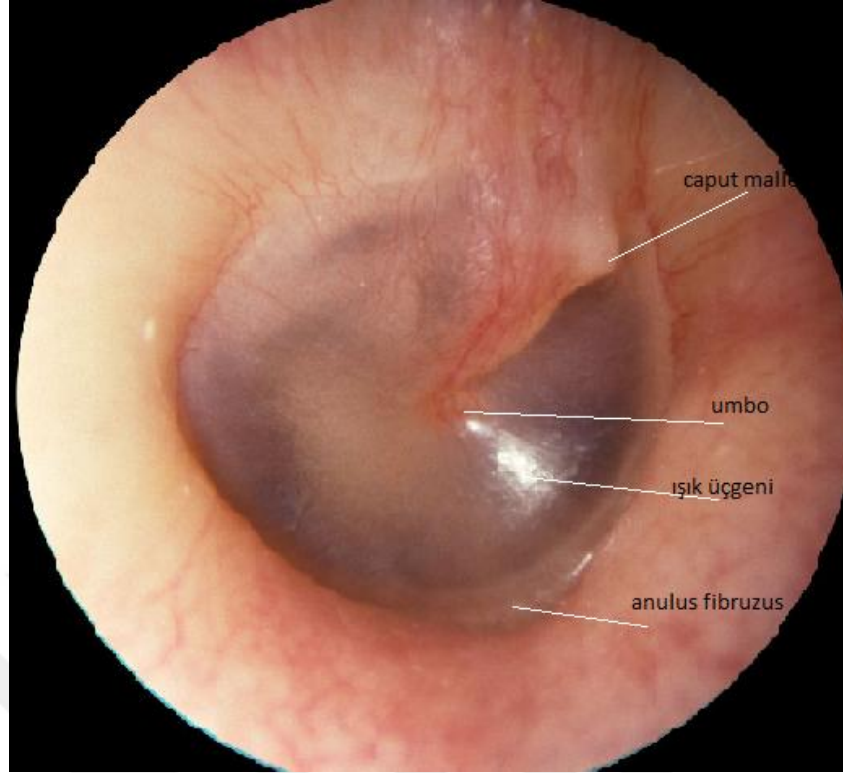
İşitme ve denge ile ilgili reseptörlerin bulunduğu kısım olan iç kulak temporal kemiğin petröz bölümünde bulunur. Yuvarlak ve oval pencere yardımıyla orta kulakla komşuluk gösterirken, koklear ve vestibüler aquaduktus yolu ile kafa içi ile bağlantı oluşturur (10, 11).

1.1.2 Timpanik Membran

1.1.2.1 Anatomik Yapı

Timpanik membran, skuamöz kemiğin oluşturduğu attik ve timpanik kemiğin oluşturduğu hipotimpanum lateral duvarı ile birlikte orta kulağın lateral sınırını meydana getirir. Yetişkin insanlarda yaklaşık 8 mm genişliğinde, 10 mm yükseliğinde ve 0,1 mm kalınlığında eliptik bir koni biçimindedir. 360 derecelik koninin tabanı yaklaşık 270 derecelik bölümünde, fibröz anüler ligament tarafından anüler sulkus denilen kemik yapıya sıkıca tutunur. TM'nin anüler sulkusa tutunan alt bölümüne pars tensa (PT) denir. Burası TM'nin gergin ve esas titreşen kısmıdır. Anüler sulkusa tutunmayan üst bölümüne ise pars flaksida (PF) ya da Sharapnel membranı denir. PF rivinus çentiğini doldurur. PF anterior ve posterior malleolar ligamanlar tarafından sınırlandırılır (14, 15).

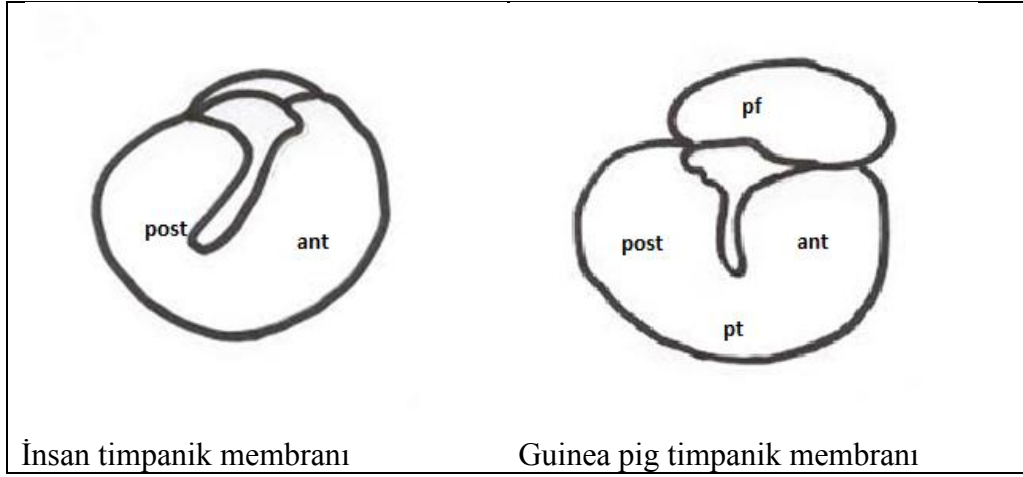
Timpanik membranın alt kısmını oluşturan PT orta kısmında manibrium mallei yer alır. Kulak zarı konkav şekilde olup çukur yerinde umbo adı verilen manibrium malleinin uç kısmı bulunur. Manibrium malleinin uç kısmı olan umbodan malleus eksenine dik bir doğru çizildiğinde TM hayali dört kadrana ayrılır. Bunlar ön-üst, ön-alt, arka-üst ve arka-alt kadranslardır (15, 16). PT histolojik olarak dış kısımda dış kulak kanalı derisi, içte orta kulak mukozası ve orta kısımda fibröz tabaka olmak üzere üç tabakadan oluşmaktadır. Fibröz tabaka dışta stratum radiale ve içte stratum sirkulare denilen liflerden meydana gelir. PT'de bulunan fibröz tabaka PF tabakasında izlenmez (Şekil 1). PF tabakasında zengin kapiller ağ ve sinirler bulunur (17).



Şekil 1. Normal timpanik Membran

Guinea pig ve insan TM'sinin anatomik özellikleri arasında bazı farklılıklar bulunur (Şekil 2). Bunlar (18):

1. Guinea piglerde PF, PT'nin %25-29'u iken insanda bu oran %2-3 kadardır.
2. Guinea piglerde malleus kısa kolu posteriora doğru uzanırken, insanda anteriora doğru uzanmaktadır.
3. Guinea piglerde manibrium mallei inferiora doğru dik uzanırken, insanda ise önden arkaya doğru uzanım göstermektedir.
4. Guinea piglerde TM ön arka çap 2,2-2,4 mm iken, insanda bu çap yaklaşık 9-10 mm kadardır.



Şekil 2. İnsan ve guinea pig TM'sinin şematik gösterimi

1.1.2.2 Histolojik Yapı

Timpanik membran histolojik olarak üç tabakadan meydana gelir. Bunlar dışta çok katlı yassı epitel, içte tek katlı yassı epitel ve ortada ise fibröz dokulardan oluşan kollajen liflerinin bulunduğu lamina propria tabakasıdır. Lamina propria tabakasında; PT'de gerginlik, esneklik ve dayanıklılığı artıran radyal ve sirküler liflerden oluşan kollajen yapı mevcuttur. Kollajen lifler arasında fibroblastlar, endotelial hücreler ve sinirler bulunur. PF'de bağ doku daha yoğun olmasına rağmen kollajen ve elastin lifler gevşek ve düzensiz bir dizilim gösterir. Bundan dolayı PT ye göre PF daha dayanıksızdır (16, 18, 19).

Guinea pig ve insanlarda TM'nin lamina propriaları kollajen liflerinin dizilişi büyük benzerlikler gösterdiğinden TM ile ilgili yapılan araştırmalarda genelde guinea pigler tercih edilmektedir (19).

1.1.2.3 Timpanik Membran Yara İyileşmesi ve Miringoskleroz Oluşum Mekanizması

Timpanik membranın epitel yapısının güçlü proliferasyon ve migrasyon özelliğinden dolayı TM'de gelişen perforasyonların büyük bir kısmı kendiliğinden iyileşmektedir (20, 21). Bununla beraber birçok faktör iyileşmeyi geciktirerek veya önleyerek TM'de kronik perforasyon oluşumuna neden olabilir. Histolojik

olarak kronik perforasyonlarda skuamöz epitel perforasyon kenarından membranın mukozal tabakasına doğru ilerler ve onunla birleşerek spontan iyileşmeyi durdurur. TM'nin iyileşmesini etkileyen faktörler arasında perforasyonun büyüklüğü, perforasyonun yeri, hastanın yaşı, beslenme ve immünite durumu sayılabilir (22).

Yara iyileşmesinin evreleri: Hemostaz, enflamasyon, proliferasyon, yeniden şekillenme (remodelling) ve kontraksiyondur. Başlangıçta trombositler yara yerine göç eder ve trombüs oluşur. Ardından vazokonstriksiyon gelişerek hemostaz sağlanır. Yara yerine ulaşan nötrofiller enflamatuvar süreci başlatarak salgıladıkları interlekin-1 (IL-1), tümör nekrotizan faktör (TNF) ve komplemanlar gibi sitokinler, enflamatuvar hücreler olan makrofajlar, lenfositler ve fibroblastlar yara yerine hücum eder. Çeşitli sitokinler salgılanarak anjiyogenez ve fibroplazi başlatılır. Yara yerine gelen lenfositlerden salınan lenfokinler yara yerine fibroblast göçünü artırır ve kollajen sentezini sağlar. TM'deki defekti kapatmak için granülasyon dokusu oluşur. Epitel hücreleri, fibroblastlar ve makrofajlar tarafından salgılanan kollajenaz enzimi ile kollajen bir taraftan da yıkılıp, remodelize olarak matür skar dokusu oluşumu gerçekleşir (23 - 25).

Akut otitis media (AOM) veya travmaya bağlı oluşan TM perforasyonlarında epitelyal migrasyon, fibroblastik aktivitede artış ve vasküler proliferasyon sayesinde iyileşme sağlanır. TM perforasyonlarının spontan iyileşmesinde skuamöz epitel, defekte farklı uzaklıklarda bulunan epitel üretim merkezlerinden aşırı şekilde çoğalmaktadır (23). Bu alanlar malleus boynu, anulus ve DKY gibi genellikle iyi kanlanan alanlardır. Yara kenarlarından eksuda (intertisyel sıvı, lenf ve kan elemanları) açığa çıkar. Skuamöz epitel proliferasyon ve perforasyonun merkezine doğru göç eder (22). Epitelin perforasyon kenarına doğru migrasyonu başlar. Perforasyon alanı atlanarak defekt kapanır. Ardından bu proliferasyon düzenli kollajen tabakaya dönüşür ve yeniden şekillenme meydana gelir (26). Bazı TM'lerde iyileşeme sağlanamamasının nedeninin defektin çok büyük olması nedeni ile epitel proliferasyonu ile köprü oluşturulamamasına bağlı olduğu düşünülmektedir. TM'de sebat eden perforasyon, işitme kaybına ve orta kulakta tekrarlayan enfeksiyonlara neden olabilir (27).

Miringoskleroz, TM'nin yara iyileşmesinin farklı dönemlerinde ortaya çıkan geri dönüşümsüz bir olaydır. Perforasyondan sonra inflamasyonun dokuzuncu saatinde kollajen tabakada yoğun makrofaj infiltrasyonu görülmesi inflamasyonun MS gelişimi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Makrofajlar tarafından salınan nitrik oksit (NO), IL-1 ve Transforming Growth Faktör Beta (TGF- β) gibi mediyatörler fibroblastik aktiviteyi artırır, artan kollajen sentezi membranda hiyalinizasyon meydana getirir. Hiyalenize olan alanların kalsifikasyonu ile MS gelişir (28).

Santos ve ark. (29) MS oluşumuyla sonlanan inflamasyon sürecini beş faza ayırmışlardır. Bunlar; eksüdayon, granülasyon, fibrozis, hiyalinizasyon ve kalsifikasyondur. Hiyalinizasyon ve/veya kalsifikasyonun görülmesini MS olarak nitelemişlerdir. Az sayıda fibroblast ve yoğun kollajen liflerini içeren hiyalen plaklarının oluşturduğu faz hiyalinizasyon fazı, hiyalin plaklara kalsiyum ve fosfor depositlerinin çökmesi ile de kalsifikasyon fazı oluşur. Hiyalinizasyon ve kalsifikasyon fazlarının geri dönüşümsüz olduğunu belirtmişlerdir.

1.1.3 Orta Kulak Ventilasyon Bozuklukları

Orta kulak ventilasyon bozukluklarında orta kulak ventilasyonunu sağlamak amacıyla miringotomi ve VT uygulaması yapılmaktadır.

1.1.4 Miringotomi

Timpanik membrana perforator yardımıyla yapılan perforasyon işlemine miringotomi, tanı amaçlı orta kulaktaki materyalin aspirasyon işlemine ise timpanosentez adı verilir (30). Miringotominin popüleritesi antibiyotiklerin kullanıma başlandığı yıllara kadar devam etmiş ancak antibiyotik kullanımının giderek yaygınlaşmasından sonra miringotomi spesifik endikasyon varlığında kullanılır hale gelmiştir. Miringotomi günümüzde en çok EOM tedavisinde VT takmak amacıyla uygulanmaktadır. Miringotomi endikasyonları arasında medikal tedaviyle iyileşmeyen AOM, akut mastoidit veya fasyal paralizi gibi komplikasyonlarla sonuçlanan AOM, AOM'da ağrıyı azaltmak, yeni doğan ve

immunolojik bozukluğu olan çocuklarda AOM'da etken mikroorganizmayı saptamak sayılabilir (22).

Miringotomi ile oluşturulan perforasyon 24–48 saat içerisinde kapanacağından miringotomi EOM tedavisinde yetersizdir. Bundan dolayı EOM tedavisinde en yaygın kullanılan tedavi yöntemi VT uygulanmasıdır. VT komplikasyonlarından dolayı orta kulakta ventilasyonu düzeltmek amacıyla termal miringotomi ve lazer miringotomi gibi yeni yöntemler araştırılmaktadır (30, 31).

1.1.5 Ventilasyon Tüpleri ve Endikasyonları

Ventilasyon tüpleri, TM'ye perforasyon yapıldıktan sonra takılan ve orta kulak ile DKY arasında geçiş sağlayan yapılardır. VT'ler ilk kez 1862 yılında Politzer tarafından önerilmiş, 1954 yılına gelindiğinde Armstrong'un makaleleri ile popülerite kazanmıştır (17). VT'nin amacı orta kulağın ventilasyonunu sağlamak ve gaz basıncını normal hale getirmektir.

Ventilasyon tüpü endikasyonları arasında EOM, rekürren otitis media (ROM), komplike olmuş AOM, Meniere Hastalığında lokal gentamisin veya kortikosteroid tedavisi uygulanması, tinnitusta lokal steroid tedavisi uygulanması, patent östaki tüpü hastalığı, adheziv otit veya retraksiyon poşları, kolesterol granülomu ve hemotimpanum sayılabilir (17, 31).

1.1.5.1 Efüzyonlu Otitis Media

Efüzyonlu otitis media sistemik ve lokal enfeksiyon belirti ve bulguları olmadan sağlam kulak zarı arkasında sıvı toplanması ile karakterizedir. Ülkemizde EOM'un prevalansı %18-30 olarak bildirilmiştir (17, 31). EOM multifaktöryel bir hastalıktır. Bakteriyel, viral ya da alerjik durumlar mukozanın şişmesine yol açarak mukosilier akımı bozabilir. Nazofarenks tümörleri ise östaki tüpünde obstrüksiyona yol açarak efüzyona neden olabilir. Radyoterapi tubal silia yapısını bozarak tıkanmaya neden olabilirken yarı damak mekanik problem ve pasif fonksiyon bozukluklarına yol açabilir. Patent östaki tüpü durumunda ise sümürme ve aksırma esnasında nazofarengeal mukus ve bakterilerin orta kulağa

kaçışı olabilir. Bunlar gibi pek çok neden östaki tüpünün fonksiyonlarının bozulmasına ve dolayısıyla da efüzyona neden olabilir (32, 33).

Efüzyonlu otitis medialis çocuklarda adenoid dokusunun normale göre hipertrofik olduğu ayrıca klinik olarak obstrüksiyon yaptığı gösterilmiştir. Hipertrofik adenoid dokusunun rekürren veya kronik enfeksiyona yol açarak EOM riskini artırdığı bilinmektedir (8).

Yapılan çalışmalarda EOM'de etken olarak %40 oranında *Haemophilus influenzae* ve *Streptococcus pneumoniae* bildirilmiştir (34, 35). Viral üst solunum yolu enfeksiyonları da (ÜSYE) östaki tüpü disfonksiyonu yaparak EOM'ye neden olabilir. Bu durumda *Respiratuar sinsityal virüs*, *Rhinovirus* ve *Adenovirus* nükleik asitleri EOM sırasında tanımlanmıştır (36, 37).

Efüzyonlu otitis medianın komplikasyonları arasında timpanoskleroz, retraksiyon poşları, atrofi, adheziv otit, iletim tipi veya sensörinöral işitme kaybı, kemikçik zincir fiksasyon ve/veya nekrozu, TM perforasyonu, konuşma geriliği, kolesterol kristalleri, mastoid hava sisteminin tam gelişmemesi, latent mastoidit, kolesterol granüloması ve kolesteatoma sayılabilir (17, 31).

Efüzyonlu otitis medianın otoskopik ve otomikroskopik muayenesinde TM beyaz ve şeffaf rengini kaybetmiştir. Işık üçgeni kaybolmuştur (17). EOM tanısında en çok kullanılan testlerden biri timpanometridir. Yapılan klinik bir çalışmada timpanometri de B tipi timpanogram elde edilen kulaklarda %72,4-86,2 oranında orta kulakta sıvı olduğu bildirilmiştir (38).

Efüzyonlu otitis media tedavi seçenekleri konservatif, medikal ve cerrahi olarak sayılabilir. TM'de retraksiyon, 40 dB'i aşan işitme kaybı, sensörinöral işitme kaybı ve üç aydan fazla süren efüzyon olmadıkça hastalar aylık olarak izlenebilir. Kreşte kalma, allerjenlerle temas, tekrarlayan ÜSYE gibi risk faktörleri araştırılmalı ve nedenlere yönelik önlemler alınmalıdır. Yarı damak gibi anatomik defektler varsa uygun zamanda cerrahi olarak düzeltilmelidir (31).

Efüzyonlu otitis medianın medikal tedavisinde antibiyotik, dekonjestan, antihistaminik, mukolitik ve steroid gibi ajanlar kullanılabilir. Antibiyotik seçiminde orta kulak efüzyonlarından en çok izole edilen üç bakteri olan *S. pneumoniae*, *H. influenzae* ve *M. catarrhalis*'e karşı etkili antibiyotikler seçilmelidir. Önerilen ajanlar arasında amoksisilin, amoksisilin-klavulanat, ikinci

ve üçüncü kuşak sefalosporinler ve makrolidler bulunur. Yapılan çalışmalarda iki haftalık antibiyotik kullanımı yararlı olduğundan, kronik EOM'de acil bir endikasyon yoksa VT takmadan önce iki hafta süreyle antibiyotik kullanımı önerilmektedir (37, 38).

Efüzyonlu otitis medianın cerrahi tedavi endikasyonları arasında TM'de retraksiyon, manibrium malleide dikleşme, inkusa temas, sensörinöral işitme kaybı, konuşmanın gecikmesi, iletim tipi işitme kaybının fazla olması, kış ayları, inatçı ve yakın dönemde düzelmenin beklenmediği efüzyon, efüzyondan bağımsız adenoidektomi/tonsillektomi planlanan durumlar sayılabilir. Cerrahi tedavi seçenekleri arasında orta kulağın ventilasyonunu sağlamaya yönelik olan miringotomi, VT, lazer miringotomi, mastoidektomi; ayrıca risk faktörlerini ortadan kaldırmaya yönelik adenoidektomi, tonsillektomi ve yarık damak düzeltilmesi gibi uygulamalar sayılabilir (30, 31).

1.1.5.2 Rekürren Otitis Media

Rekürren otitis media altı ay içinde üç veya daha fazla veya bir yıl içinde dört ya da daha fazla AOM atağı geçirilmesidir. Bir olguya ROM tanısının konabilmesi için son atak ile yeni atak arasında altı aydan fazla süre geçmemiş olması gerekir (17, 30).

Tedavide önce risk faktörleri ortadan kaldırılmalıdır. ROM'lu bir hastada ilk başta yapılması gereken hastada kronik ya da rekürren karakterde bir ÜSYE olup olmadığını saptamak ve bu durumun varlığında bunu tedavi etmektir. Buna zemin hazırlayan immun sistem bozuklukları ya da adenoid hipertrofisi gibi faktörler incelenmelidir. Aşılama ile viral ve bakteriyel ÜSYE'nin nüksü önlenerek AOM'un tekrarlamasını engellemek son zamanlarda yaygınlaşmıştır. Bunun için *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *S. aerus* gibi bakteriler; *Respiratuar sinsityal virüs*, *Parainfluenza A-B-C*, *Adenovirüs* içeren polivalent bir aşı kullanılmaktadır. Adenoidektomi de ROM olgularında sık kullanılan bir tedavi yöntemi olup bu hastalara adenoidektomi ile birlikte VT uygulanması en makul yaklaşımlardan biridir (17).

1.1.5.3 Komplikasyon Yapmış Akut Otitis Media

Akut mastoidit, akut labirentit, fasiyal paralizi gibi komplikasyonlara yol açmış AOM'da parasetez yapıp, gerek görülürse VT takılmalıdır. Böylelikle hem drenaj hem de hastanın semptomlarının gerilemesi sağlanmış olur (30).

1.1.5.4 Meniere Hastalığında Lokal Gentamisin ve Kortikosteroid Tedavisi

Son yıllarda Meniere Hastalığı bulunan kişilerde kimyasal labirentektomi yaygınlaşmaya başlamıştır. Gentamisin orta kulağa enjekte edildiğinde büyük bir kısmı yuvarlak pencere yoluyla labirente geçmekte ve burada özellikle tüylü hücrelere ve ganglion hücrelerine toksik etki yaparak kimyasal labirentektomiye neden olmaktadır. Bu tedavinin uygulanması için Meniere Hastalığında VT tatbiki TM alt kadranına, yuvarlak pencerenin karşısına takılır (17).

1.1.5.5 Tinnitusta Lokal Steroid Tedavisi Amaçlı

Tinnitusta intratimpanik steroid tedavisi uygulanması amacıyla Meniere Hastalığında uygulandığı şekilde VT uygulanabilir (17).

1.1.5.6 Patent Östaki Tüpü

Östaki tüpünün sürekli açık kalması durumudur. Hasta solunum sırasında soluk sesini duyar. Bu hastalarda VT tatbiki şikayetleri azalmaktadır (17).

1.1.5.7 Adheziv Otit veya Retraksiyon Poşları

Adhezyon ve retraksiyon poşları östaki tüpünün kronik fonksiyon bozukluğu sonucu gelişen kronik bir durumdur. Hafif durumlarda VT ile düzelme sağlanabilirken ileri evrelerde VT'den fayda görme oranı azalmaktadır (17).

1.1.5.8 Kolesterol Granülomu

Kolesterol granülomu kronik efüzyonlar sonucu ortaya çıkar ve TM’de mavi refle verir. Yaygın görüş kolesterol granülomunun orta kulakta havalanma bozukluğu sonucu orta kulak ve mastoid mukozasında meydana gelen reaksiyon sonucu oluştuğudur. Cerrahi tedavide mastoidektomi yapılarak VT takılmalıdır (17).

1.1.6 Ventilasyon Tüpü Takılması

Ventilasyon tüpü PT’nin ön–alt kadranına takılmaktadır. Arka üst kadran kemikçik hasarı riski nedeniyle tehlikelidir. Arka alt kadran ise orta kulağın latero-medial yönde en dar yeridir, bu durumda promontoryum zedelenebilir. Burada VT daha kısa süreli kalmaktadır. Bu durumda vertigo ve sensörinöral işitme kaybı ortaya çıkma riski vardır. VT’nin kalış süresi 2 ay–2 yıl arasında değişmekle birlikte VT’nin tasarımı kalış süresini belirleyen en önemli etkindir. VT’nin uygun yerleştirilip yerleştirilmediği ve hastaya bağlı yapısal nedenler atılma süresini etkileyen diğer önemli faktörler olarak sayılabilir (17).

1.1.7 MESNA (2-mercaptoethane sodium sulfonate)

MESNA (2-mercaptoethane sodium sulfonate), adjuvan bir ilaç olup izofamid veya siklofosfoamid gibi kemoterapi ajanları alan hastalarda hemorajik sistit riskini azaltmak için kullanılan bir ajandır (39, 40).

MESNA hem oral hem de intravenöz (İV) yolla kullanılabilirken, kullanma zamanı olarak daha çok kemoterapi tedavisi ile aynı anda kullanılması önerilmektedir (41, 42).

MESNA, antioksidan özellikleri ile bilinen, kemoterapötiklerin istenmeyen yan etkilerini tamamen ortadan kaldıran ya da minimuma indiren bir ajan olmakla beraber birçok çalışma MESNA’nın vücuttaki zararlı toksinleri yok etmede oynadığı kilit rolü göstermiştir (43, 44). MESNA, SOR’u temizleyen sentetik bir tiol bileşiğidir (45).

MESNA'nın keratin filament destabilizasyonu üzerindeki etkisi nedeniyle, bazı araştırmacılar tarafından kolesteatoma ameliyatında kimyasal diseksiyon amaçlı kullanımı önerilmiştir (45).

MESNA'nın yapılan bazı hayvan ve insan çalışmalarında ototoksik etki göstermediği bildirilmiştir. MESNA'nın kulak cerrahisinde kullanımı topikal olup %10 ve %20'lik konsantrasyonları kullanılmaktadır (46).

MESNA sentetik kükürt bileşiği olup günümüzde üç etkisinden dolayı (mukolitik, mukozal hasara karşı koruyucu ve antioksidan) kullanılmaktadır (47). MESNA'nın mukolitik etkisi, mukozal polipeptit zincirlerinin disülfid bağlarını parçalayabilen bir tiyol bileşiğinden kaynaklanır (48). MESNA'nın mukozal hasara karşı koruyucu etkisi, bir hastalığın tedavisinde kullanılan ajanların oluşturduğu toksik etkileri önlemek için kullanılır (39). Sülfhidril grupları olması sayesinde MESNA'nın, oksidatif stresi azalttığı, reaktif oksijen radikallerini ve iskemi-reperfüzyon hasarını önlediği gösterilmiştir (49).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için Fırat Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu'ndan onay (05.09.2018 tarih ve 146 sayılı yazı) alındı. Çalışmaya Elazığ Veteriner Kontrol ve Araştırma Enstitüsü'nden temin edilen ve ağırlıkları 400-600 gr arasında değişen, 16-18 haftalık, DKY'leri ve TM'leri sağlam, yetişkin 21 adet guinea pig alındı. Guinea pigler, adaptasyon sağlayabilmeleri için çalışmaya başlamadan iki hafta önce Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezi'nde yedişerli olarak üç gruba ayrılarak, limitsiz yiyecek ve suya ulaşabilecekleri düzeneklerde günlük bakımları yapılarak barındırıldı.

İntraperitoneal 50 mg/kg ketamin hidroklorür (Ketalar®, Pfizer Warner Lambert, ABD) ve 5 mg/kg ksilazin hidroklorid (Ksilazol, Provet Veteriner Ürünleri Sanayi, İstanbul, Türkiye) ile anestezi sağlandıktan sonra otomikroskopik muayenede bilateral normal TM'ye sahip olduğu görülen 21 adet guinea pigin 42 TM'si çalışmaya dahil edildi. Tüm deneklere aynı cerrahi yöntemle miringotomi yapıldı. Miringotomiden önce ve sonra deneklerde dış ve orta kulak enfeksiyon bulgusu görülmedi.

2.1 Miringotomi

Otomikroskopik görüş altında, kulak spekulumu ve steril pik (Aygün Cerrahi Aletler, Samsun, Türkiye) kullanılarak çalışma gruplarındaki deneklerin her iki TM'lerinin ön alt kadrantlarına yaklaşık 1 mm'lik perforasyon oluşturuldu.



Şekil 3. Otomikroskopik olarak yapılan miringotomi (sağ timpanik membran)

2.2 Çalışma Grupları

Grup I (Kontrol grubu n=7, 14 TM): Bu gruptaki deneklere miringotomi yapıldıktan sonra herhangi bir tedavi uygulanmadı ve bu grup kontrol grubu olarak kullanıldı.

Grup II (Salin grubu n=7, 14 TM): Bu gruptaki deneklere miringotomi yapıldıktan sonra 0.5 ml %0.9 salin çözeltisi ile ıslatılmış jelfoam DKY'den TM üzerine konuldu ve bu jelfoam parçası 24-48 saat sonra DKY'den çıkarıldı.

Grup III (MESNA grubu n=7, 14 TM): Bu gruptaki deneklere miringotomi yapıldıktan sonra 0.5 ml MESNA ile ıslatılmış jelfoam DKY'den TM üzerine konuldu ve bu jelfoam parçası 24-48 saat sonra DKY'den çıkarıldı.

2.3 Miringosklerozun Değerlendirilmesi

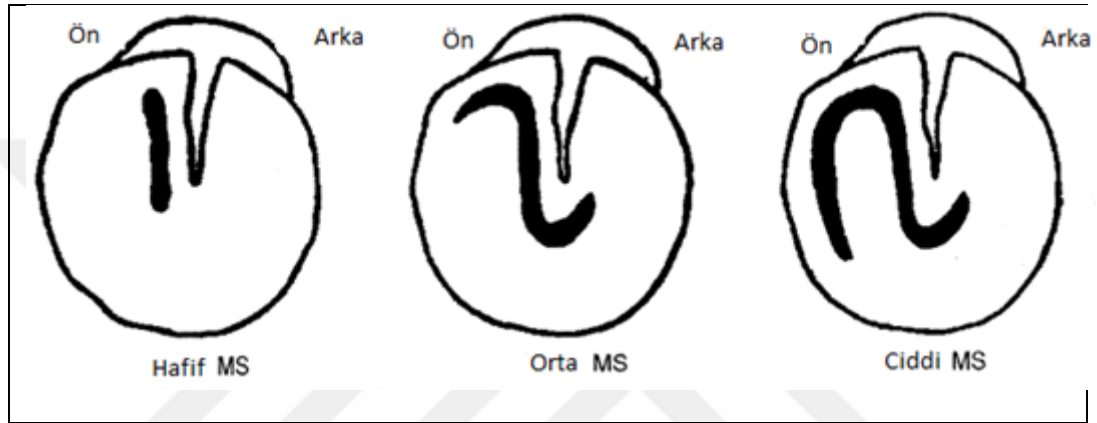
Miringotomiden 14 gün sonra tüm deneklerin TM'leri otomikroskopik olarak MS açısından değerlendirildi (Şekil 4). Buna göre otomikroskopik bakıda:

(0) : Görünür MS yok

(+) : Umbo etrafında beyaz halo olması (hafif)

(++) : Umbonun etrafında beyaz halo, manibrium mallei yanında ve annulus boyunca beyaz halka olması (orta)

(+++): At nalı şeklinde birbirine karışmış beyaz depozit varlığı (ciddi) MS olarak kabul edildi.



Şekil 4. Miringosklerozun otomikroskopik skalasını gösteren şematik çizimler.

2.4 Histopatolojik ve İmmünohistokimyasal İnceleme

Deneklerin TM'leri MS açısından otomikroskopik (Carl Zeiss, Oberkochen, Germany) olarak değerlendirildikten sonra dekapite edildi. Dekapitasyon sonrası deneklerin bullaları mikrodiseksiyonla çıkarıldı. Bullalardan hazırlanan spesmenler %10'luk formaldehit solüsyonuna konularak histopatolojik inceleme için ayrıldı. Çalışmanın histopatolojik hazırlık ve değerlendirilmesi Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda aynı patalog tarafından yapıldı.

Elde edilen dokular tamponlanmış %10'luk formaldehit solüsyonunda 24-48 saat tespit edildi. Rutin histopatolojik takip serilerinden geçirilerek parafin bloklara gömüldü. Parafin bloklardan 4 mikron kalınlığında elde edilen kesitlere hematoxilen eozin (HE) ve otomatik histokimyasal boyama cihazında (Ventana Medical Systems, Inc. Tucson, Arizona USA) Masson Trichrom (MT) boyama

uygulandı. Elde edilen preparatlar ışık mikroskobu (Leica, Wetzlar, Germany) ile değerlendirilip, Leica DFC295 cihazı (Leica, Wetzlar, Germany) ile fotoğrandırıldı.

Hematoksilen-Eozin ile boyalı kesitler, TM kalınlığının ölçümü için ışık mikroskobu ile incelendi. Kullanılan büyötmeye göre kalibre edilerek, TM kalınlıkları mikrometre cinsinden 10 alanda ölçöldü ve bu ölçömlerin ortalamaları TM kalınlığı olarak kabul edildi.

Mason-Trikrom boyalı kesitlerle elde edilen görüntöler kullanılarak TM lamina propriasındaki sklerotik lezyonların değerlendirmesi yapıldı. Bulgular 0-2 puan arasında bir değör verilerek semikantitatif olarak skorlandı.

Skleroz skoru:

- (0): Skleroz yok
- (1): Lamina propriada ayrı ayrı yerleşmiş seyrek sklerotik lezyon
- (2): Bir arada bulunan geniş sklerotik lezyon

Histopatolojik olarak inflamasyon yoğunluğu dijital bir ışık mikroskobu yardımıyla değerlendirildi ve inflamasyon skoru aşğıdaki gibi skorlandı.

İnflamasyon skoru:

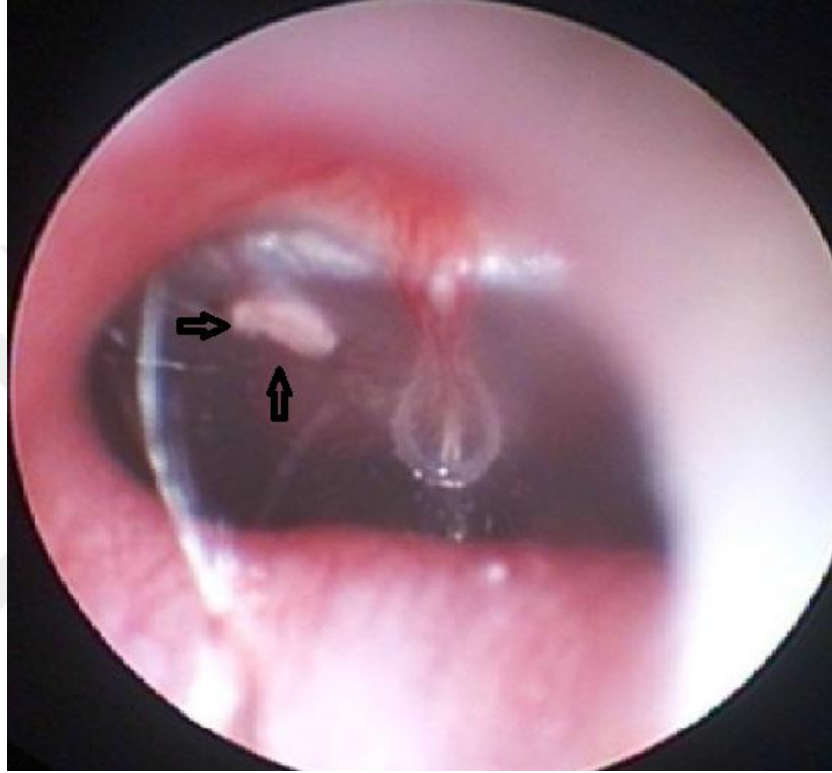
- (0): İnflamasyon olmaması
- (1): Hafif derecede inflamasyon olması
- (2): Orta derecede inflamasyon olması
- (3): Yoğun eksüstasyon ve granölasyon dokusu bulunması

2.5 İstatistiksel Analiz

Denekler için saptanan histopatolojik ve immünohistokimyasal veriler SPSS 22.0 paket programı (SPSS Inc, Chicago, ABD) kullanılarak istatistiksel analizler yapıldı. Otomikroskopik MS ile histopatolojik kalınlık, lamina propriada inflamasyon ve sklerozun gruplar arasında karşılaştırılmasında iki grup arasındaki farkın değerlendirilmesi için Kruskal Wallis Testi kullanıldı. Kruskal Wallis Testinde istatistiksel olarak anlamlı çıkan parametrenin hangi ikili grup arasındaki farktan kaynaklandığını anlamak için non-parametrik bir test olan Mann-Whitney U testi kullanıldı. Değerlendirme sonuçlarında $p < 0.05$ olan değörler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Çalışma süresince deneklerde ölüm görülmediğinden ve orta kulaklarında enfeksiyon gelişmediğinden toplam 21 denek ve 42 TM değerlendirildi. Otomikroskopik olarak MS varlığı şekil 5, tablo 1’de verildi.

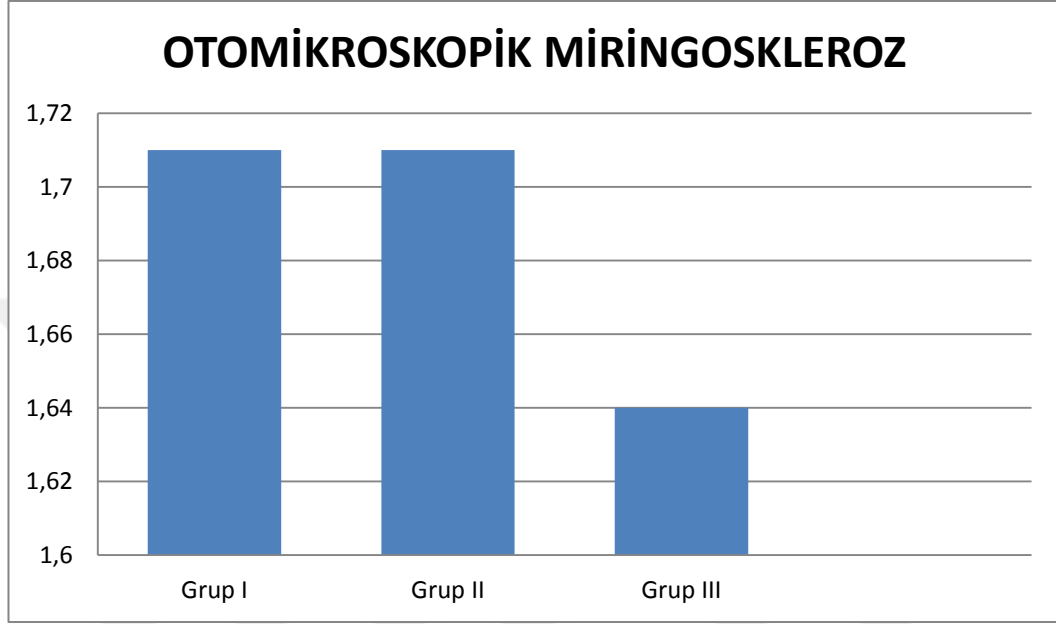


Şekil 5. Guinea pig TM’sinde skleroz görünümü

Tablo 1. Gruplarda otomikroskopik miringosklerozun dağılımı

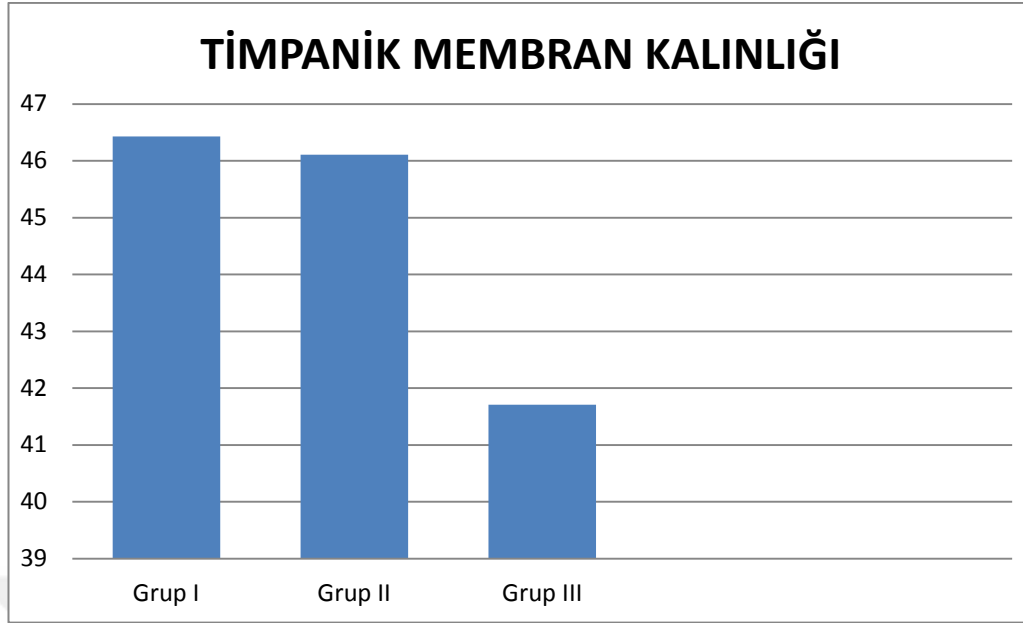
Gruplar	Otomikroskopik Miringoskleroz			
	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli
I (n=7, 14 TM)	0	6	6	2
II (n=7, 14 TM)	0	5	8	1
III (n=7, 14 TM)	0	6	7	1
Toplam	0	17	21	4

Grupların (I-II-III) ortalama otomikroskopik MS skorları sırasıyla 1.71 ± 0.72 , 1.71 ± 0.61 ve 1.64 ± 0.63 olarak bulundu (Şekil 6). Gruplar arasında MS bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$).



Şekil 6. Otomikroskopik MS'nin gruplara göre dağılımı

Hematoksilen-Eozin ile boyalı kesitlerde TM kalınlığı ölçüldü. Grupların (I-II-III) ortalama TM kalınlık skorları sırasıyla 46.43 ± 7.86 , 46.11 ± 5.95 ve 41.71 ± 4.81 olarak bulundu (Şekil 7). Gruplar arasında TM kalınlığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p > 0.05$).

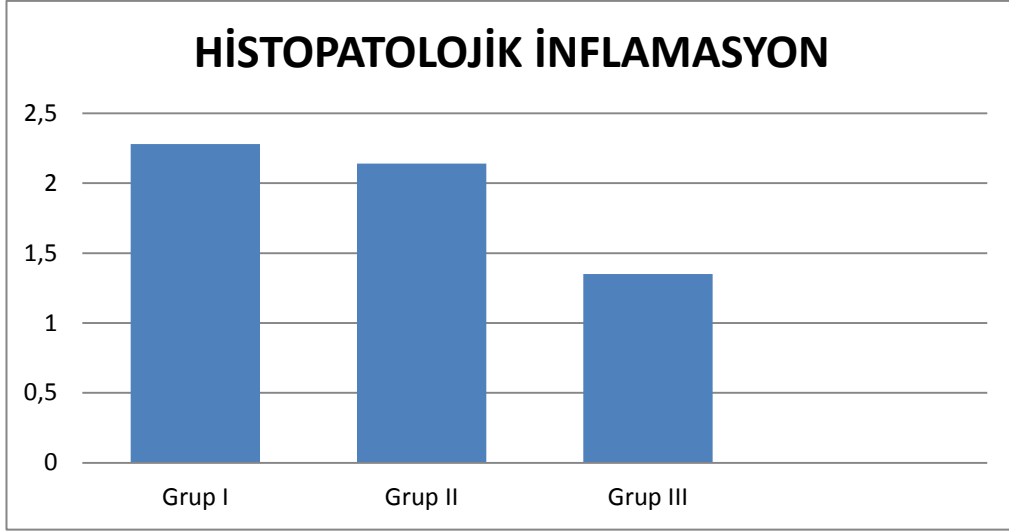


Şekil 7. Timpanik membranın histopatolojik ortalama kalınlığının gruplara göre dağılımı

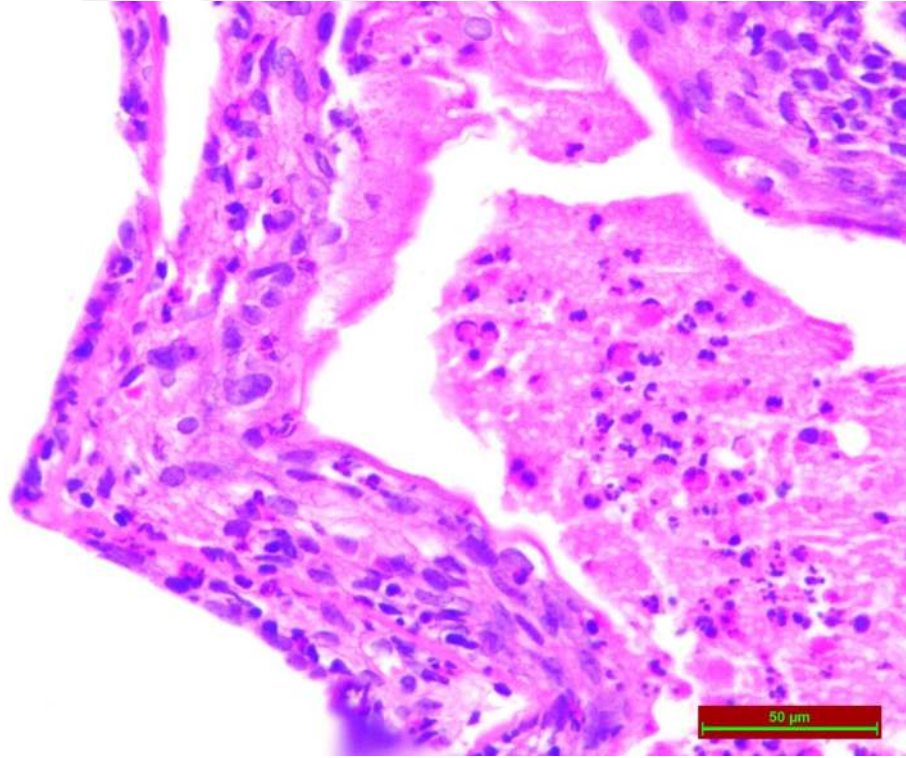
Preparatlar lamina propriadaki inflamasyon açısından değerlendirildi (Tablo 2). Grupların (I-II-III) inflamasyon skorları sırasıyla 2.28 ± 0.82 , 2.14 ± 0.77 , ve 1.35 ± 0.49 olarak bulundu (Şekil 8). Gruplar arasında inflamasyon açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p < 0.05$). Bu farklılığın hangi ikili gruplar arasından kaynaklandığına bakıldığında grup I, II ile III arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptandı ($p < 0.05$). Grup I ve Grup II arasında anlamlı bir fark görülmeyip ($P > 0.05$), Grup III inflamasyon skorunun Grup I ve Grup II'den anlamlı olarak daha az olduğu görüldü ($p < 0.05$) (Şekil 9-11).

Tablo 2. Gruplarda lamina propriadaki inflamasyon düzeyinin dağılımı

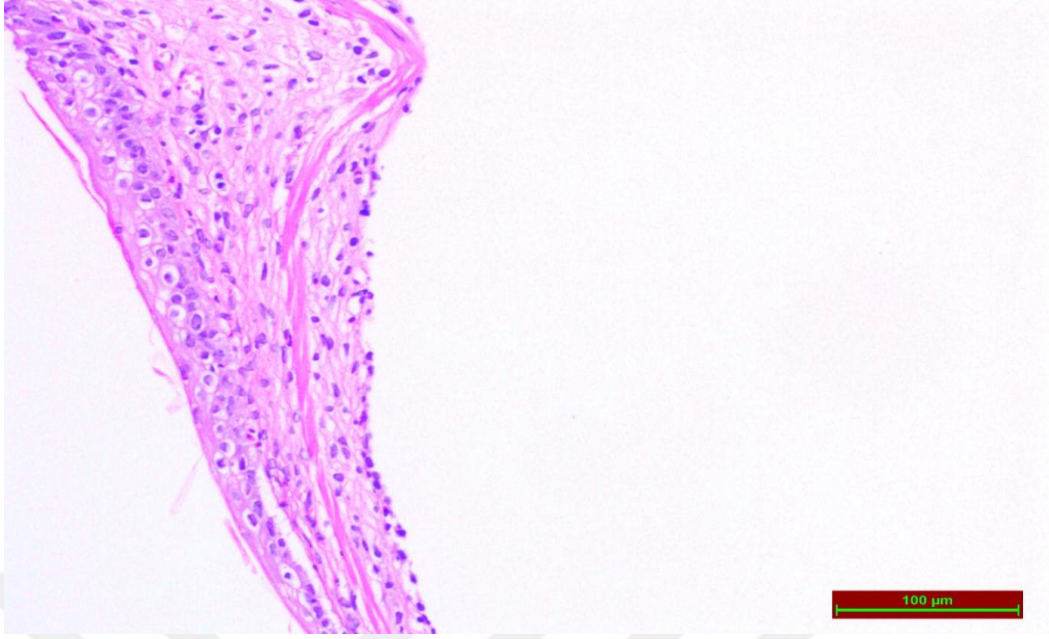
Gruplar	Histopatolojik İnflamasyon			
	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli
I (n=7, 14 TM)	0	3	4	7
II (n=7, 14 TM)	0	3	6	5
III (n=7, 14 TM)	0	9	5	0
Toplam	0	15	15	12



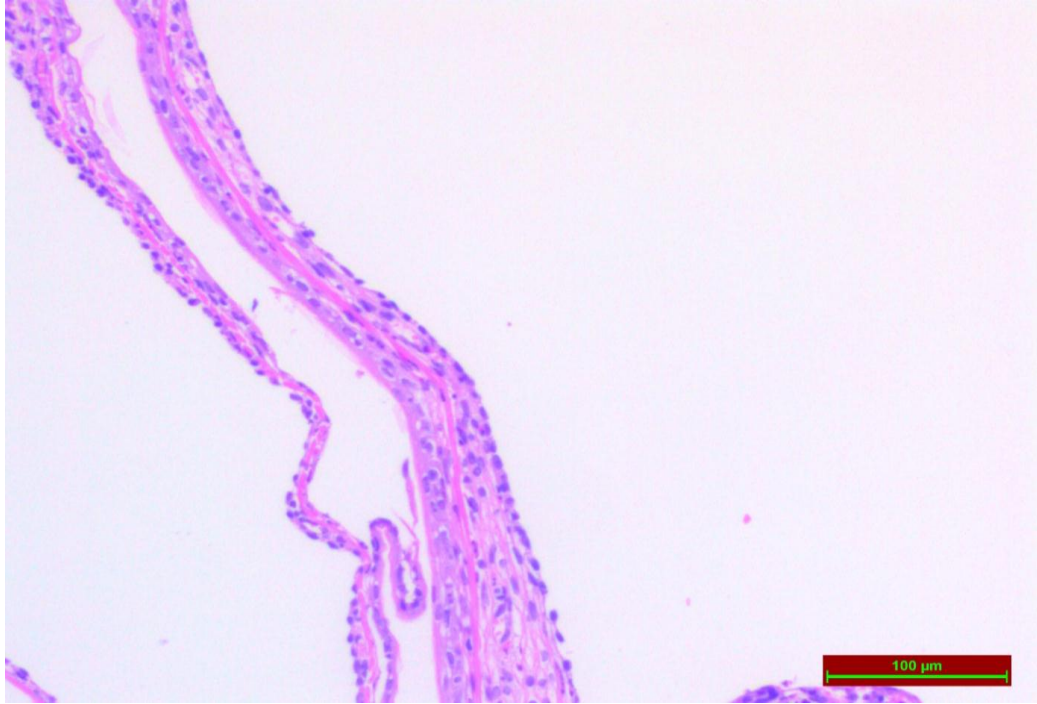
Şekil 8. Timpanik membranda histopatolojik inflamasyonun gruplara göre dağılımı



Şekil 9. Kontrol grubu kulak zarı epitelı içerisinde ve lamina propriyada belirgin PNL'den (polimorf nüveli lökosit) baskın iltihabi hücre infiltrasyonu (HEX50)



Şekil 10. Salin grubu kulak zarı epiteli içerisinde ve lamina propriyada orta düzeyde/belirgin PNL'den baskın iltihabi hücre infiltrasyonu (HEX100)

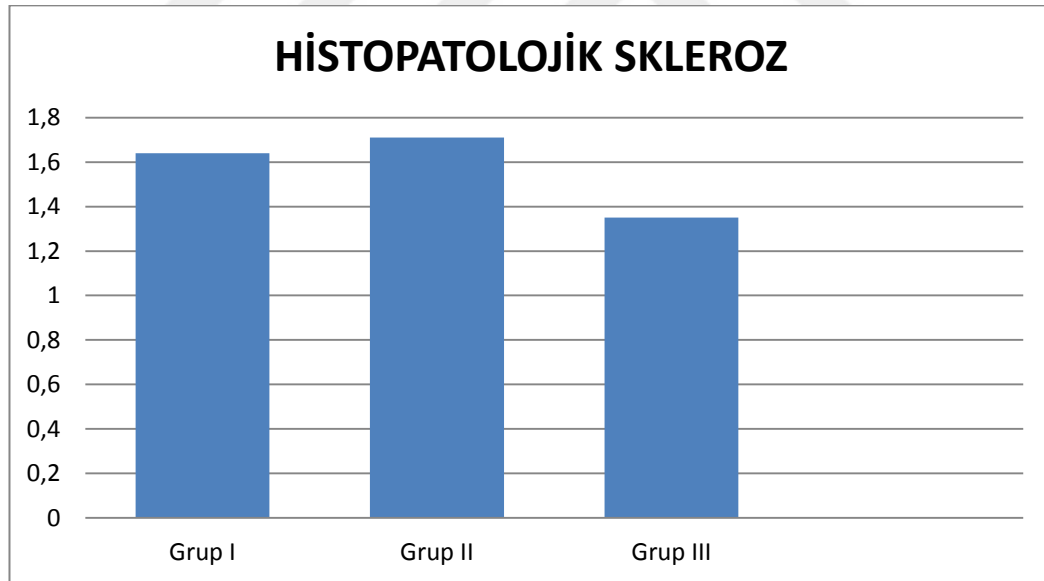


Şekil 11. MESNA grubu kulak zarı epiteli içerisinde ve lamina propriyada seyrek PNL infiltrasyonu (HEX100)

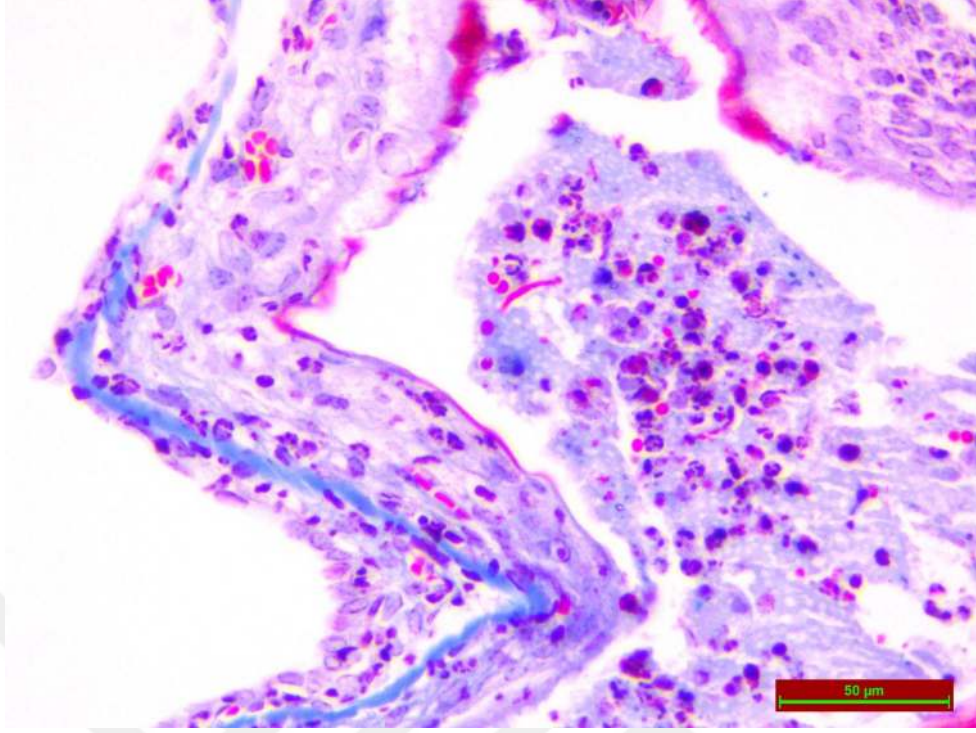
Preparatlar histopatolojik skleroz açısından değerlendirildi (Tablo 3). Grupların (grup I-II-III) ortalama skleroz skorları sırasıyla 1.64 ± 0.49 , 1.71 ± 0.46 , ve 1.35 ± 0.49 olarak bulundu (Şekil 12). Gruplar arasında skleroz bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p > 0.05$) (Şekil 13-15).

Tablo 3. Gruplarda histopatolojik sklerozun dağılımı

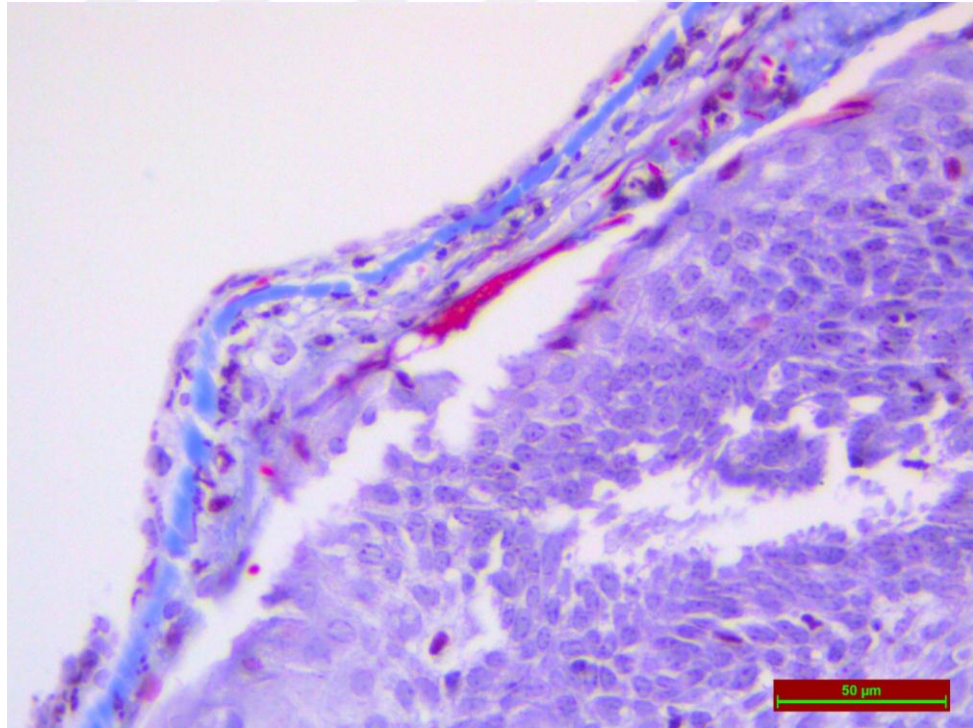
Gruplar	Histopatolojik Skleroz	
	Yok/hafif	Orta/şiddetli
I (n=7, 14 TM)	5	9
II (n=7, 14 TM)	4	10
III (n=7, 14 TM)	9	5
Toplam	18	24



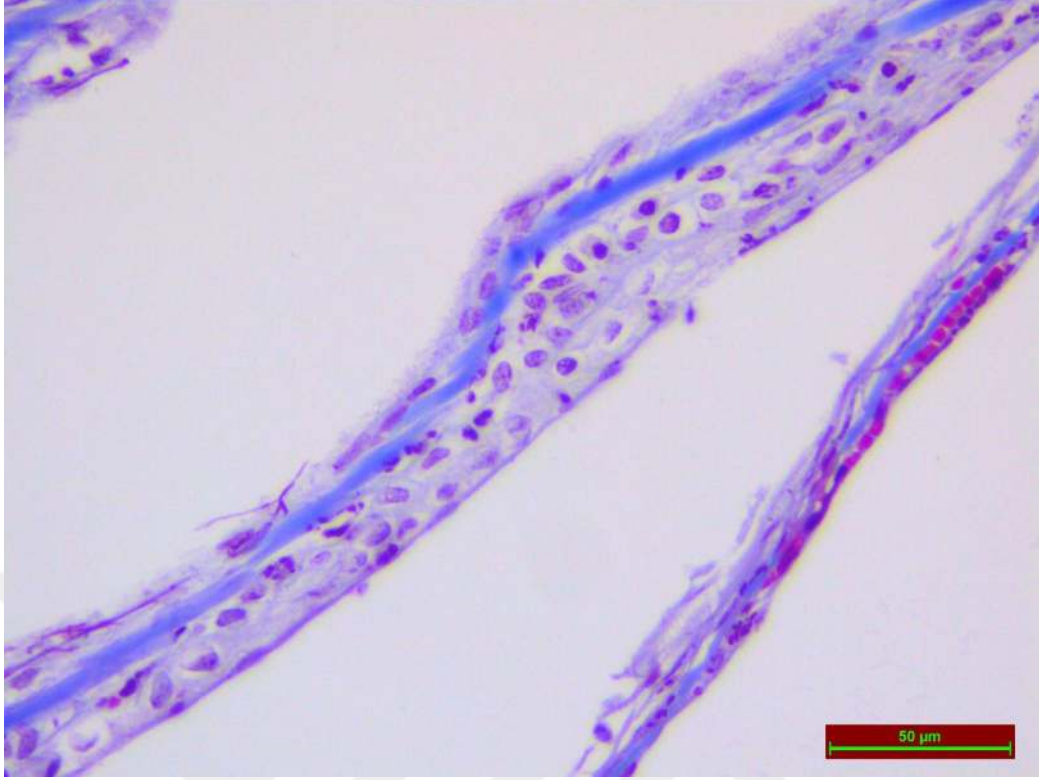
Şekil 12. Timpanik membranda histopatolojik sklerozun gruplara göre dağılımı



Şekil 13. Kontrol grubunda lamina propriyada skleroza ait görünüm (MTX50)



Şekil 14. Salin grubunda lamina propriyada skleroza ait görünüm (MTX50)



Şekil 15. MESNA grubunda lamina propriyada skleroza ait görünüm (MTX50)

4. TARTIŞMA

Miringoskleroz, TM'de meydana gelen bir durumdur. EOM cerrahi müdahalesi ile miringotomi ve VT uygulaması gibi durumların yaygın bir sekeli (11, 12). MS, TM'nin lamina propria tabakasında kollajen tabakanın hiyalenizasyonu ve kalsifikasyonu sonucu oluşur. MS'nin morfolojisi iyi tanımlanmıştır, ancak etyolojisi ve patogenezi tam olarak bilinmemektedir (3, 50). Otomikroskopik muayenede farklı şekil ve boyutlarda beyaz lezyonlar olarak görülen MS'nin histopatolojik incelemede lamina propriadaki kollajen liflerin artışı ve bunun üzerine kalsiyum fosfat minerallerinin çökmesi sonucu oluştuğu söylenmektedir (51, 52). İnsan kulağında sklerotik plakların en çok görüldüğü yer TM olmakla birlikte skleroz orta kulak mukozasını, kemikçik zinciri, iç kulak yapılarını ve mastoid hücrelerini de tutabilmektedir. MS genellikle asemptomatiktir. Ancak TM'nin geniş bir şekilde tutulduğu durumlar ile orta kulakta yaygın timpanoskleroz odaklarının varlığında kemikçik zincir ve iç kulak yapıları etkilenecek işitme kayıplarına neden olabilir (13, 53, 54). İleri derecede işitme kaybı olan hastaların tedavisi oldukça zordur. Sklerotik plakların orta kulaktan temizlenmesi güçtür ve bu odakların temizlendikten sonra bile nüks etme olasılığı çok yüksektir. Yapılan cerrahi müdahalelerin yetersiz kalması araştırmacıları hastalığı tedavi etmekten çok önlemeye yönelik çalışmalar yapmaya yöneltmiştir (11, 21, 53).

Somers ve ark. (55) santral kulak zarı perforasyonu olan hastalarda inflamasyon (%97), fibrozis (%97), timpanoskleroz (%80), epitelyal hiperplazi (%82), epitelin içe doğru büyümesi (%30), kulak zarı kalınlığının artması (%73) ve epitelyum inklüzyon kisti oluşumunu (%7) rapor etmişlerdir.

Miringosklerozun oluşum mekanizmasını açıklamak için çeşitli hipotezler ileri sürülmüştür. Tos ve ark. (56) normal bir TM'de MS olmayacağını, ancak miringotomi gibi TM hareketini azaltan olayların kollajen tabakada hiyalenizasyon ve kalsifikasyonu artıracaklarını savunmuşlardır. Yapılan diğer çalışmalarda parasentez veya VT takılması ile oluşan kanamanın MS oluşumunu artırdığı ileri

sürülmüştür (57, 58). Kanamadan sonra serbest hemoglobinin TM'nin lamina propria tabakasında birikerek iritan etkisiyle MS gelişim sürecini başlattığı savunulmaktadır. Başka çalışmalarda ise enflamatuvar reaksiyonun ve önceden bir antijene karşı duyarlılaşmış organizmanın yeniden antijenle buluşması sonucu immünolojik reaksiyonların MS gelişimiyle sonuçlanacağı düşünülmektedir (59, 60).

Miringoskleroz etyolojisine yönelik yapılan bu çalışmaların yanında otitis media sırasında inflamatuvar hücrelerin ve bakterilerin ürettiği reaktif oksijen radikallerinin önemli bir rolü olduğunu ileri süren çok sayıda çalışma bulunmaktadır (61, 62). Timpanoskleroz ve kolesteatomun enfeksiyon ile ilişkisi hakkında farklı görüşler ileri sürülmüştür. Bu birlikteliğin sık olmadığı, değişik serilerde sıklığın %1-43 arasında değiştiği savunulmuştur (62, 63).

Karlidağ ve ark. (64) kronik otitis medialı hastalarda kolesteatom olsun veya olmasın timpanoskleroz oluşumunda NO, SOR ve katalazın rol oynayabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Sağlıklı bir bireyde orta kulak boşluğunun O₂ konsantrasyonu yaklaşık olarak %5-10'dur ve ortam havasından daha düşüktür. Ancak, miringotomi ortam havasının (O₂ konsantrasyonu %21) orta kulak boşluğuna girmesine izin verir ve bu durum nispi bir hiperoksik ortam ile sonuçlanır. Superoksit radikalleri, fagositoz ve araşidonik asit metabolizması sırasında üretilmekte ve MS oluşumuna katkıda bulunabilmektedirler. Hiperoksik bir ortamda SOR artar ve bu doku hasarı ve inflamasyonu artırır. Yoğun inflamasyon ve doku hasarı olan bölgede kollajen üretimi artar, hiyalenizasyon ve kalsifikasyon gelişmesi ile sonuçlanır (61). Bizim çalışmamızda deneklerin TM'lerinde topikal olarak uygulanan MESNA'nın histopatolojik olarak inflamasyonu anlamlı şekilde azalttığını saptadık. MESNA'nın bu etkisini de SOR'u engelleyerek gösterdiğini düşünmekteyiz.

Mattson ve ark. (59), miringotomi sonrası sıçanların farklı O₂ konsantrasyonlarına maruz kaldığı ve miringotomi yapılmış sıçanların TM'lerinin MS lezyonlarının artan O₂ konsantrasyonları ile birlikte arttığını bildirmişlerdir. Mattson ve ark. (28) ortakulak enfeksiyonları ve parasentez sırasında oluşan doku hasarı sonrası sklerozun, dokuz saat gibi kısa bir süre içinde oluşabildiğini

göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda otomikroskopik MS açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Özel ve ark. (65) lokal olarak kullanılan H_2O_2 'nin hem yara iyileşmesini geciktirdiği hem de MS gelişimini artırdığını bulmuşlardır. Hiperoksik ortamın MS oluşumuna etkisini incelemek amacıyla yapılan bir çalışmada miringotomi yapılan ratlar, farklı O_2 konsantrasyonlarına tabi tutulmuşlar ve %40 gibi yüksek O_2 konsantrasyonunda tutulan ratlarda, normal atmosfer basıncına tabi tutulanlara göre daha fazla MS geliştiği bildirilmiştir (66). Araştırmacı, hiperoksik ortamda salınan SOR'un oluşturduğu doku hasarının MS oluşumuna neden olan faktör olduğunu ileri sürmüştür.

Miringoskleroz gelişimini önlemek amacıyla günümüze kadar antioksidan ve antienflamatuvar ajanlar deneysel olarak çalışılmıştır. Kaptan ve ark. (67) yapmış olduğu bir çalışmada ginkgo biloba ekstresinin (GBE) MS gelişimini önleyici etkisini deneysel olarak incelemiş ve miringotomi sonrası bir gruba orogastrik sonda yardımıyla GBE, bir gruba SF vermiş, diğer gruba ise herhangi bir şey vermemiştir. Daha sonra ratlarda MS düzeyi değerlendirilmiş ve intrakardiyak olarak alınan kanda superoksit dismutaz (SOD), melandiol dehidrat, glutatyon peroksidaz, nitrat ve nitrit düzeylerine bakılmış. GBE verilen grupta MS'nin istatistiksel olarak anlamlı olarak azaldığını saptamışlardır. Oksidatif stresin azaldığının göstergesi olan glutatyon peroksidaz seviyesinde artış, nitrit ve nitrat düzeylerinde ise azalma meydana geldiği görülmüştür.

Başka bir çalışmada kafeik asit fenetil esterinin (CAPE) MS üzerine etkisi araştırılmış. Ratların 15 gün sonra zar kalınlığı, MS genişliği ve lamina propriadaki inflamasyon düzeyleri incelenmiş. CAPE uygulanan grupta kontrol gruplarına göre TM kalınlığı ve miringosklerotik plak gelişimi açısından anlamlı bir azalma görülmüştür (60). Bizim çalışmamızda da gruplar arasında lamina propria tabakasında inflamasyon açısından anlamlı bir azalma olduğunu saptadık. MESNA uygulanan deneklerde inflamasyonda azalma anlamlı olarak daha azdı. MS, histopatolojik skleroz ve zar kalınlığında ise MESNA grubunda salin ve kontrol grubuna göre oransal bir azalma gözlenirken bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Vuralkan ve ark. (68) L-karnitin MS üzerine etkisini araştırmış intraperitoneal L-karnitin verilen gruplarda TM kalınlığı ve fibroblastik proliferasyonda istatistiksel olarak anlamlı azalma ortaya koymuşlardır. Başka bir çalışmada da kalsiyum kanal blokerlerinin MS önleyici etkisi araştırılmış, miringotomi sonrası orta kulağa *Streptococcus pneumoniae* inokulasyonu yapılmış ve otitis media oluşturulmuştur. Diltiazem verilen deneklerin %81'nde, verilmeyen deneklerin ise %100'ünde MS gelişimi izlenmiş ve böylelikle MS gelişiminde diltiazemin anlamlı bir azalmaya neden olduğu belirtilmiştir (69).

Branco ve ark. (70) miringotomi sonrası hastaların serum kalsiyum değerlerine bakarak kalsiyumun MS üzerine etkisini araştırmış ve serum kalsiyum düzeyinin MS üzerine herhangi bir etkisi olmadığını bildirmişlerdir. Şahin ve ark. (71) antioksidan bir madde olan likopenin MS, inflamasyon ve zar kalınlığında anlamlı bir azalmaya neden olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da MESNA inflamasyonu bariz olarak azaltırken, MS ve TM kalınlığı üzerine etki göstermemiştir.

Çalışmamızda MESNA'yı kullanmamızın nedeni MESNA'nın antioksidan ve antienflamatuar madde olmasının yanında günümüzde kronik otit cerrahisinde kimyasal diseksiyon amaçlı kullanılması ve bunun yanında literatürde şu ana kadar MESNA'nın TM üzerine etkisinin araştırılmamış olmasıdır. Literatür incelememizde MESNA'nın MS'yi önleyici etkisi ile ilgili çalışmaya rastlamadık. MESNA'nın özellikleri üzerine yapılmış literatürdeki farklı çalışmalara bakıldığında bir çalışmada MESNA'nın, antioksidan yolla kolesteatom oluşumunu ve disülfid köprülerinin bozulmasıyla keratin filamentlerini dengesizleşmesini engelleyebileceğinin öne sürüldüğü görülmüştür. Ancak kolesteatom oluşumundaki bu inhibe edici mekanizmanın daha derinlemesine çalışılması gerektiğini de belirtmiştir (45).

MESNA'nın sülfhidril grupları içermesi sayesinde, yapılan çalışmalarda oksidatif stresi azalttığı, reaktif oksijen radikallerini ve iskemi-reperfüzyon hasarını önlediği gösterilmiştir (8, 49). Biz de çalışmamızda MESNA'nın antiokasidan özelliğinden yola çıkarak MESNA'yı lokal olarak uyguladık ve deneklerin TM'lerinde inflamasyonu azalttığını deneysel olarak saptadık.

Sonuç olarak MESNA antienflamatuar, antioksidan özellikleri ile bilinen ve klinikte kullanım alanları pek çok çalışma ile kanıtlanmış bir ajandır. Çalışmamızda MESNA'nın histopatolojik olarak inflamasyonu azalttığı görülmüştür. İnflamasyonun baskılanması kollajen doku hasarını önleyerek MS gelişimini azaltabilir. Ancak çalışmamızda MESNA'nın inflamasyonu azalttığının saptanmasına rağmen MS'yi önlediği gösterilememiştir. Diğer antiokasidan ajanlar gibi MESNA'nın da inflamasyona neden olan SOR'u azaltarak MS üzerine etki gösterebileceğini bu konuda daha fazla ve uzun süreli çalışmaların yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.



5. KAYNAKLAR

- 1- Aydoğan F, Aydın E, Taştan E, Akgedik Ş, Tekeli A, Üstün H. Is there any effect of coenzyme Q10 on prevention of myringosclerosis? Experimental study with rats. *Braz J Otorhinolaryngol* 2013; 79: 293-297.
- 2- Akbas Y, Pata YS, Görür K, Polat G, Polat A, Ozcan C, Unal M. The effect of L- carnitine on the prevention of experimentally induced myringosclerosis in rats. *Hear Res* 2003; 184: 107-112.
- 3- Yaman H, Güçlü E, Yılmaz S, Öztürk Ö. Myringosclerosis after tympanostomy tube insertion: Relation with tube retention time and gender. *Auris Nasus Larynx* 2010; 37: 676-679.
- 4- Forseni M, Hansson GK, Bagger-Sjöback D, Hultcrantz M. An immunohistochemical study of inducible nitric oxide synthase in the rat middle ear, with reference to tympanosclerosis. *Acta Otolaryngol* 1999; 119: 577-582.
- 5- Mattsson C, Hellström S. Inhibition of the development of myringosclerosis by local administration of fenspiride, an anti-inflammatory drug. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1997; 254: 425-429.
- 6- Özcan C, Görür K, Cinel L, Talas DU, Polat G, Bağdatoğlu O. The inhibitory effect of topical N-acetylcysteine application on myringosclerosis in perforated rat tympanic membrane. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2002; 63: 179-184.
- 7- Polat S, Öztürk Ö, Üneri C, Yüksel M, Haklar G, Bozkurt S, Küllü S. Determination of reactive oxygen species in myringotomized tympanic membranes: Effect of vitamin E treatment. *Laryngoscope* 2004; 114: 720-725.
- 8- Ypsilantis P, Lambropoulou M, Tentis I, Kortsaris A, Papadopoulos N, Simopoulos C. Mesna protects intestinal mucosa from ischemia/reperfusion injury. *J Surg Res* 2006; 134: 278-284.

- 9- Leggieri E, De Biase RV, Savi D, Zullo S, Halili I, Quattrucci S. Clinical effects of DHA supplementation in pediatric patients with cystic fibrosis. *Minerva Pediatr* 2013; 65: 389-398.
- 10- Karasalihoğlu AR. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi. 3. baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, 2003: 3-14.
- 11- Donaldson JA, Duckert LG. Anatomy of the ears. In: Paparella MM, Shumrick DA, Gluckman JL, Meyerhoff WL (Eds). *Otolaryngology Head and Neck Vol.1*, 3th ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 1991: 23-58.
- 12- Özbilen S, İleri F, Uslu S. Temporal Kemik Cerrahi Girişim Atlası. 1. baskı, Ankara: Evren Yayıncılık, 2003: 27-48.
- 13- Duckert LG. Anatomy of the skull base, temporal bone, external ear and middle ear. Cummings CW, Schuller DE, Fredrickson JM (eds). *Otolaryngology Head and Neck Surgery*. 3 ed. St. Louis: Mosby-Year Book, 1998: 2533-2546.
- 14- Akyıldız N. Temporal kemik ve işitme organının anatomisi. Akyıldız N. ed. *Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi* 1. baskı, Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 1998: 32-35.
- 15- Sefa K. Kulak Zarı. *Curr Pract ORL* 2009; 5: 94-104.
- 16- Devranoğlu İ. Dış ve Orta Kulak Cerrahisi. 1. baskı, İstanbul: Deomed Yayıncılık, 2011: 3-4.
- 17- Akyıldız AN. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi. 1. baskı, Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 1998: 3- 7, 22-35, 247-473.

- 18- Castagno LA, Lavinsky L. Tympanic membrane healing in myringotomies performed with argon laser or microknife: an experimental study in rats. *Rev Bras Otorrinolaringol (Engl Ed)* 2006; 72: 794-799.
- 19- Stenfeldt K, Johansson C, Hellström S. The collagen structure of the tympanic membrane: Collagen types I, II, and III in the healthy tympanic membrane, during healing of a perforation, and during infection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 132: 293-298.
- 20- Schmidt SH, Hellström S. Tympanic membrane structure-new views: a comparative study. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1991; 53: 32-36.
- 21- Oktay MF, Cureoğlu S, Schachern PA, Paparella MM, Kariya S, Fukushima H. Tympanic membrane changes in central tympanic membrane perforations. *Am J Otolaryngol Head Neck Med Surg* 2005; 26: 393-397.
- 22- Hellström S, Laurent C. Hyaluronan and healing of tympanic membrane perforations. An experimental study. *Acta Otolaryngol Suppl* 1987; 442: 54-61.
- 23- Spratley J, Hellström S, Eriksson PO, Pais-Clemente M. Early structural tympanic membrane reactions to myringotomy: a study in an acute otitis media model. *Acta Otolaryngol* 2002; 122: 479-487.
- 24- Browder W, Williams D, Lucore P. Effect of enhanced macrophage function on early wound healing. *Surgery* 1988; 104: 224-227.
- 25- Yamaguchi Y, Yoshikawa K. Cutaneous wound healing: an update. *J Dermatol* 2001; 28: 521-534.

- 26- Stenfors LE. Treatment of tympanic membrane perforations with hyaluronan in an open pilot study of unselected patients. *Acta Otolaryngol Suppl* 1987; 442: 81-87.
- 27- O'Reilly RC, Goldman SA, Widner SA, Cass SP. Creating a stable tympanic membrane perforation using mitomycin C. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 124: 40-45.
- 28- Mattsson C, Johansson C, Hellström S. Myringosclerosis develops within 9 hours of myringotomy. *ORL* 1999; 61: 31-36.
- 29- Santos PF, Leal MC, Peixoto C, Caldas NS, Rosas STP. Otomicroscopic and histologic findings of induced myringosclerosis in rats: a critical study of an experimental model. *Rev Bras Otorrinolaringol (Engl Ed)* 2005; 71: 668-674.
- 30- Hızalan MI. Efüzyonlu otitis media. Çelik O (Ed). *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi'nde*. 1. baskı, İstanbul: Turgut Yayıncılık, 2002: 116-143.
- 31- Rosenfeld MR, Culpepper L, Doyle KJ, Grundfast KM, Hoberman A, Kenna MA, et al. Clinical practice guideline: Otitis media with effusion. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 130: 95-118.
- 32- Jung TT, Hanson JB. Classification of otitis media and surgical principles. *Otolaryngol Clin North Am* 1999; 32: 369-383.
- 33- Iwano T, Kinoshita T, Hamada E, Doi T, Ushiro K, Kumazawa T. Otitis media with effusion and eustachian tube dysfunction in adults and children. *Acta Otolaryngol* 1993; 500: 66-69.
- 34- Paparella MM, Schachern P. New developments in treating otitis media. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 1994; 163: 7-10.

- 35- Berman S, Casselbrant ML, Chonmaitree T, Giebink GS, Grote JJ, Ingvarsson LB, et al. Recent advances in otitis media. 9. Treatment, complications, and sequelae. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 2002; 188: 102-124.
- 36- Okamoto Y, Kudo K, Shirotori K, Nakazawa M, Ito E, Togawa K, et al. Detection of genomic sequences of respiratory syncytial virus in otitis media with effusion in children. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 1992; 157: 7-10.
- 37- Arola M, Ziegler T, Puhakka H, Lehtonen OP, Ruuskanen O. Rhinovirus in otitis media with effusion. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1990; 99: 451-453.
- 38- Kırış M, Müderris S, Mimaroglu C. Orta kulak efüzyonları ve azot protoksit. *Türk ORL Arşivi* 1989; 27: 148-149.
- 39- Andriole GL, Sandlund JT, Miser JS, Arasi V, Linehan M, Magrath IT. The efficacy of mesna (2-mercaptoethane sodium sulfonate) as a uroprotectant in patients with hemorrhagic cystitis receiving further oxazaphosphorine chemotherapy. *J Clin Oncol* 1987; 5: 799-803.
- 40- Sakurai M, Saijo N, Shinkai T, Eguchi K, Sasaki Y, Tamura T, et al. The protective effect of 2-mercapto-ethane sulfonate (MESNA) on hemorrhagic cystitis induced by high-dose ifosfamide treatment tested by a randomized crossover trial. *Jpn J Clin Oncol* 1986; 16: 153-156.
- 41- Goren MP. Oral administration of mesna with ifosfamide. *Semin Oncol* 1996; 23: 91-96.
- 42- Goren MP. Oral mesna: a review. *Semin Oncol* 1992; 19: 65-71.

- 43- Amirshahrokhi K, Khalili AR. Gastroprotective effect of 2-mercaptoethane sulfonate against acute gastric mucosal damage induced by ethanol. *Int Immunopharmacol* 2016; 34: 183-188.
- 44- Sener G, Sehirli O, Cetinel S, Yeğen BG, Gedik N, Ayanoglu-Dülger G, et al. Protective effects of MESNA (2-mercaptoethane sulphonate) against acetaminophen-induced hepatorenal oxidative damage in mice. *J Appl Toxicol* 2005; 25: 20-29.
- 45- Ismi O, Karabulut YY, Bal KK, Vayisoglu Y, Unal M. Single dose intratympanic mesna application inhibits propylene glycol induced cholesteatoma formation. *J Laryngol Otol* 2017; 131: 215-220.
- 46- Vincenti V, Mondain M, Pasanisi E, Piazza F, Puel JL, Bacciu S, et al. Cochlear effects of mesna application into the middle ear. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 884: 425-432.
- 47- Casale M, Di Martino A, Salvinelli F, Trombetta M, Denaro V. MESNA for chemically assisted tissue dissection. *Expert Opin Invest Drugs* 2010; 19: 699-707.
- 48- Yılmaz M, Göksu N, Bayramoglu I, Beyazıt YA, Practical use of MESNA in atelectatic ears and adhesive otitis media. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2006; 68: 195-198.
- 49- Sener G, Sehirli O, Ercan F, Sirvanci S, Gedik N, Kacmaz A. Protective effect of MESNA (2-mercaptoethane sulfonate) against hepatic ischemia/reperfusion injury in rats. *Surg Today* 2005; 35: 575-580.
- 50- Görür K. Timpanoskleroz ve miringosklerozun etiyopatogenezi. *Otoscope* 2004; 4: 125-129.

- 51- Döner F, Yarıktas M, Dogru H, Uzun H, Aydın S, Delibas N. The biochemical analysis of tympanosclerotic plaques. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 128: 742-745.
- 52- Selçuk A, Ensari S, Sargın AK, Can B, Dere H. Histopathological classification of tympanosclerotic plaques. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008; 265: 409-513.
- 53- Forseni Flodin M, Hultcrantz M. Possible inflammatory mediators in tympanosclerosis development. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2002; 63: 149-154.
- 54- Akyıldız N. Timpanoskleroz. Akyıldız N. ed. *Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi*. 1. baskı, Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 1998: 461-472.
- 55- Somers TH, Goovaerts VH, Govaerts PJ, Offeciers FE. Histology of the perforated tympanic membrane and its muco-epithelial junction. *Clin Otolaryngol* 1997; 22: 162-166.
- 56- Tos M, Bonding P, Poulsen G. Tympanosclerosis of the drum in secretory otitis after insertion of grommets. *J Laryngol Otol* 1983; 97: 489-496.
- 57- Dawes PJD, Bingham BJ, Rhys R, Griffiths MV. Aspirating middle ear effusions when inserting ventilation tubes: does it influence post-operative otorrhoea, tube obstruction or the development of tympanosclerosis? *Clin Otolaryngol* 1991; 16: 457-461.
- 58- McRae D, Gatland DJ, Youngs R, Cook J. Aspiration of middle ear effusions prior to grommet insertion an etiological factor in tympanosclerosis. *J Otolaryngol* 1989; 18: 229-231.

- 59- Mattsson C, Stierna P, Hellstrom S. Treatment with dexamethasone arrests the development of myringosclerosis after myringotomy. *Am J Otol* 2000; 21: 804-808.
- 60- Schiff M, Poliquin JF, Catanzaro A, Ryan AF. Tympanosclerosis. A theory of pathogenesis. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 1980; 89: 1-16.
- 61- Mattsson C, Carlsson L, Marklund SL, Hellström S. Myringotomized mice develop myringosclerosis in the pars flaccida and not in the pars tensa. *Laryngoscope* 1997; 107: 200-205.
- 62- Gibb AG, Pang YT. Current considerations in the etiology and diagnosis of tympanosclerosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1994; 251: 439-451.
- 63- Deguine C, Pulec JL. Attic cholesteatoma and tympanosclerosis. *ENT J* 1997; 6: 364-369.
- 64- Karlıdag T, İlhan N, Kaygusuz I, Keles E, Yalcin S. Comparison of free radicals and antioxidant enzymes in chronic otitis media with and without tympanosclerosis. *Laryngoscope* 2004; 114: 85-89.
- 65- Özel B, Yasan H, Çiriş M, Doğru H, Çandır Ö. Miringoskleroz gelişimi ve kulak zarı perforasyonu iyileşmesi üzerine farklı ajanların etkileri. *KBB-Forum* 2005; 4: 123-127.
- 66- Mattsson C, Magnuson K, Hellström S. Myringosclerosis caused by increased oxygen concentration in traumatized tympanic membranes. Experimental study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995; 104: 625-632.
- 67- Kaptan ZK, Emir H, Göcmen H, Uzunkulaoglu H, Karakas A, Senes M. Ginkgo biloba, a free oxygen radical scavenger, affects inflammatory

mediators to diminish the occurrence of experimental myringosclerosis. *Acta Otolaryngol* 2009; 129: 826-831.

68- Vuralkan E, Tokgöz SA, Simsek G, Koybasioglu F. Effect of local use of L-carnitine after myringotomy on myringosclerosis development in rats. *J Laryngol Otol* 2013; 127: 468-472.

69- Selcuk A, Akdogan O, Ozcan I, Giray SG. Topical application of calcium channel blockers to reduce the progression of experimentally induced myringosclerosis and tympanosclerosis. *Laryngoscope* 2008; 118: 697-705.

70- Branco C, Joao P. Does calcemia influence the onset of myringosclerosis after myringotomy with the insertion of ventilation tubes. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2017; 68: 323-327.

71- Sahin ED, Yalcın S, Ozercan IH, Kaygusuz I, Karlıdag T, Keles E, Akyigit A. The effect of lycopene on experimental myringosclerosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2015; 79: 342-348.

6. ÖZGEÇMİŞ

Batman İli Hasankeyf İlçesine bağlı Kayıklı Köyünde 1988 yılında doğdum. İlkokul, ortaokul ve lise eğitimimi Siirt'te tamamladım. 2006-2012 yılları arasında Dicle Üniversitesi'nde tıp eğitimimi aldım. 2012 yılında mecburi hizmetimi Batman'da yaptıktan sonra 2014'te tıpta uzmanlık sınavı ile Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Anestezi ve Reanimasyon bölümünü kazandım. Burada bir süre çalıştıktan sonra girmiş olduğum tıpta uzmanlık sınavında yeniden tercih yaptım ve Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları bölümünü kazandım. 2015'ten beri bu görevime devam etmekteyim. Evli ve iki çocuk babasıyım.